FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1961 N° 1024

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

François BERTON
né le 16 mai 1932 à SANNOIS (S. & O.)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES CANCERS COLIQUES MULTIPLES

INTERET DOGMATIQUE

et

CONSEQUENCES PRATIQUES

Président : M Jean-Louis LORTAT-JACOB, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538123_0004

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1961 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

François BERTON
né le 16 mai 1932 à SANNOIS (S. & O.)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES CANCERS COLIQUES MULTIPLES

INTERET DOGMATIQUE

et

CONSEQUENCES PRATIQUES

Président : M Jean-Louis LORTAT-JACOB, Professeur.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTE DE MEDECINE

DE PARIS

PROFESSEURS

1 - 10 - 1960

1 - 10 - 1960

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.),Guillain (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl(A.), Tanon (L.) .

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR ..... Jean VERNE

I.- P R O F E S S E U R S

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Pr. à titre personnel)	ETTORI (J.)
" " (" " " ")	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Pr. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
CLINIQUE carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales ..... (Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	N.
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Pitié	Cordier (G.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
(Tenon	LORTAT-JACOB (J.L.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St. Louis)	DEGOS (R.)

Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Cl.-Bernard) . .	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker). . . .	HAMBURGER (J;)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	N.
Cliniques médicales . . . (Baucicaut	LENEGRE (J.)
(Broussais	SOULIE (P.)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
(Cochin	BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(St.Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) . . .	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (H-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque	LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) . .	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St Vincent de Paul)	LELONG (M.)
Clinique de Pédiatrie Sociale (Enfants-Malades) . .	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique de thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) .	N.
Clinique thérapeutique médicale (St.Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	N.
Embryologie	GIROUD (A.)
" (Pr. à titre personnel)	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Laribois.)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE J.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN R.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON P.
" " " (Pr.à titre personnel)	DEPARIS M.
Médecine du travail	DESOILLE H.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE R.
Parasitologie	GALLIARD H.
" (Pr à titre personnel)	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	LAVIER G.
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN F.-P.

Pathologie médicale	MILLIEZ P.
Pathologie respiratoire	TURIAF (F.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN G.
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
" (Pr. à titre personnel)	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET L.
" (Pr à titre personnel)	BERGETON (D.)
" " " " "	PARROT J.
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE F.
Physique médicale	DOGNON A.
" " (Pr à titre personnel)	DJOURNO A.
Radiologie médicale	DESGREZ H.
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale .	LEGER L.
Thérapeutique	CONTE M.

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL C., COUINAUD C., OLIVIER G.
Anatomie pathologique . .	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), pr. s. ch. BUSSER F., GOUYGOU Ch., ORCEL L., PAILLAS J.,
Anesthésiologie	VOURC'H G.
Bactériologie	BARBIER P., CHRISTOL D., TOURNIER P.,
Biochimie médicale . . .	DESGREZ P. pr. s. ch. ,POLONOSKI J. m.conf.
Biologie app. à l'Educat'on et aux Sports . . .	PLAS F.
Carcinologie	DENOIX P., MATHE G.
Dermato-Syphiligraphie .	DUPERRAT B.
Electro-Radiolgie	LEDOUX-LEBARD G.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER G., DAUSSET J.
Histologie	COUJARD R. pr. s. ch. MAROIS M. RACADOT J.
Hydrologie	CORNET A.
Hygiène	BOYER J. pr.s.ch. ,CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses .	BASTIN R., DUPONT V.
Médecine légale	DEROBERT L. pr.sch.,HADENGUE A., FOURNIER E. GUENIOT M.
Médecine du travail . .	ALBAHARY C.
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON A., HERVET E., LE LORIER G., MORIN P., MUSSET R., ROBEY M., THOYER-ROZAT J.
Ophtalmologie	BREGEAT P., SARAUX H.
Orthopédie	JUDET R., RAMADIER J.
Oto-rhino-Laryngologie .	DEBAIN J.
Parasitologie	CHABAUD A.

MM.

Pathologie chirurgicale . .	BARCAT J., BINET J.P., CAUCHOIX J., CHATELIN C-L., DUBOST Ch., DUBOST Cl., FAUREL J., FLABEAU F., GERMAIN A., LOYGUE J., MERCADIER , PERROTIN J., ROBERT H., THOMERET G.
Pathologie exotique . . .	SCHNEIDER J.,
Pathologie expérimentale .	CROSNIER J., HARTMANN L., LOEPER J.,MAURICE J., RICHET G.
Pathologie médicale . . .	AUSSANNAIRE M., BOUR H., BOUVIER J.,BOUVRAIN Y., BRICAIRE H., BRISSAUD H., BROCARD H., BUGE A., CASTAIGNE P. m.conf., CATINAT J., CONTAMIN F., COURY C., FREZAL J., HOUSSET E., LAROCHE Cl., LESOBRE R., MACREZ C., NICK J. ,PEQUIGNOT H. pr. s.ch., ROYER P., WOLFROMM R.
Pédiatrie-Puériculture . .	JOSEPH R., MANDE R.,MOZZICONACCI P., POLONOVSKI C., ROSSIER A.
Pharmacologie	BOISSIER J., LECHAT P.,
Physiologie	DEJOURS P.
Physique médicale	GOUGEROT L. m.conf. pr.s.ch., KELIERSHOHN;
Pneumo-phtisiolgie	KREIS B.
Psychiatrie	PICHOT P.
Psychiatrie infantile . .	DUCHE D.
Rhumatologie	DELBARRE F.
Stomatolcgie	CERNEA P., CHAPUT Mme A m.c. agr. GRELLET M.
Thérapeutique	CHASSAGNE P., LaMOTTE M.
Urologie	QUENU L.

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE;
Clinique chirurgicale ..	ABOULKER P., AMELINE A. pr.s.ch., HUGUIER J., Olivier C., PADOVANI P., POILLEUX F., ROUX M., VERNE J.M.
Clinique médicale	DOMART A., PERRAULT M., RAMBERT P., THIEFFRY S.,
Clinique obstétricale . .	GRASSET J., MAYER M., RAVINA J.
Clinique ophtalmologique .	DESVIGNES P., OFFRET G.
Clinique oto-rhino-laryng.	MADURO R.
Clinique péd.et pueric.	LAPLANE R.
Clinique psychiatrique	BARUK H.
Clinique urologique . . .	KUSS R.
Médecine légale	GAULTIER .

IV.- PROFESSEU RS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY P. Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER J. Pr.s.ch.

V.- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI E., LAUNAY C.

Secrétaire général de la Faculté .	M. LENA
Secrétaires	Mme BEURLAND H., Mlle CHAINTREUIL G., Mme ROCHE L.
Conservateur en Chef	M. le Docteur Hahn A.
Conservateur	Mlle DUMAITRE P.
Bibliothécaires	Mmes CONTET J., FORGET F. Mlles LAURENT H., LE NOIR G., QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

* *
*

A M O N P E R E

A M A M E R E

A M A F E M M E

A M A F I L L E

A T O U S L E S M I E N S

Avec toute mon affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE Jean-Louis LORTAT-JACOB

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chirurgien des Hopitaux de Paris
Membre de l'Académie de Chirurgie.

Qui nous fait le très grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A MON MAITRE,

LE DOCTEUR Louis RENE

Chirurgien de l'Hopital de la Croix Saint-Simon.

Il nous a inspiré et conseillé pour ce travail, après nous avoir accueilli et instruit dans son service, de ce qu'un praticien honnête doit savoir en chirurgie.

Qu'il trouve ici, et avec lui son équipe, le témoignage de notre reconnaissance et de notre admiration.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

PROFESSEUR CHABROL

PROFESSEUR FEVRE

DOCTEUR WORMS

DOCTEUR J. WEILL

PROFESSEUR CATHALA

PROFESSEUR LESOBRE

PROFESSEUR BROUET

PROFESSEUR LACOMME

PROFESSEUR MOLLARET.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE SUREAU

Assistant des Hopitaux de Paris.

Nous le remercions de l'amitié qu'il a bien voulu nous témoigner, et de l'enseignement qu'il nous a donné.

A TOUS MES AMIS,

et particulièrement à :

Gilbert CAFFIN, Prêtre de l'Oratoire

Bernard MARCELIDON, Médecin

Docteur François PERRIN

Albert DUHART, Chirurgien-dentiste

Jean HOUHEN, " Médecin-aspirant ".

Docteur Daniel KRETZSCHMAR,

avec l'espoir de la réussite de notre cabinet de groupe.

Il ne faut pas envisager la lésion
toute faite, mais la lésion se faisant.

LAENNEC.

L'apparition d'une tumeur maligne en deux ou plusieurs points différents d'un même organisme, pose de nombreux problèmes.

Une conception que l'on a de l'origine anatomique des tumeurs cancéreuses, conception ancienne mais encore parfois en faveur, voudrait que le point de départ d'un tissu malin fut une cellule aberrante, pourvue de quelques particularités anatomiques et physiologiques bien définies et qui, par sa prolifération, envahirait un organe, y formant un "cancer".

Les causes premières de transformation maligne initiale ne sont pas encore clairement définies. Notre propos n'est pas de les éclaircir. Nous voulons seulement, à propos de la multiplicité cancéreuse que nous étudierons dans son ensemble, envisager

son ensemble, envisager tout particulièrement sa manifestation colique.

Puis, nous nous interrogerons à son propos sur les rapports existants entre ces tumeurs d'un même organe : rapports de filiation, d'étiologie.

L'apparition de plusieurs tumeurs néoplasiques dans un même organe nous portera à étudier les principales théories émises au sujet de la carcinogénèse.

Enfin, nous aidant des phénomènes expérimentaux, nous essaierons de voir quelle est la place occupée par les cancers multiples dans ces différentes théories carcinogénétiques.

D E F I N I T I O N E T L I M I T E S.

La première trace de l'intérêt porté à cette question nous mène à BILLROTH qui relate en 1869, l'existence chez un même individu d'un cancer gastrique et d'un cancer cutané de l'oreille.

KAUFMANN, en 1878, commence à envisager le problème dans son ensemble et publie : " Les carcinomes multiples des viscères. "

VERNEUIL, en 1884, disserte sur " La pluralité des néoplasmes. "

La notion de cancer multiple peut être définie comme :

L'apparition simultanée ou successive, en des lieux différents d'un même organisme, de deux ou de plusieurs tumeurs malignes, indépendantes et considérées comme primitives.

Essayons de préciser cette notion. A partir de quels critères, peut-on affirmer que deux tumeurs malignes sont indépendantes ?

BILLROTH, à la fin du siècle dernier, pour que l'on puisse parler de cancers multiples, primaires, indépendants, demande :

a) Qu'ils possèdent chacun une distinction histologique propre.

b) Qu'ils siègent en des régions bien différentes.

c) Qu'ils possèdent chacun leurs propres métastases.

C'est limiter singulièrement le problème. Deux cancers peuvent naître dans le même organe et avoir le même aspect histologique. Relativement proches l'un de l'autre, ils peuvent cependant être indépendants, c'est à dire n'avoir aucun lien histologique. Et s'il ne fallait considérer que les tumeurs ayant leurs métastases propres, beau-coup de cancers multiples échapperaient à notre étude.

MOERTAL fait remarquer que ces critères rigides ne correspondent pas, en réalité, à ce qu'a voulu dire BILLROTH, comme le montrent et une traduction soigneuse de ses écrits, et une étude de ses exemples.

Ce qu'il importe de préciser, c'est le caractère primaire de chaque tumeur.

WARREN et GATE en 1932, et après eux, BARGEN en 1941, pensent que pour affirmer l'existence de cancers multiples primaires, il faut :

a) Que la malignité de chaque lésion soit prouvée.

- Cela nous semble évident.

b) Que chacune soit anatomiquement distincte de l'autre.

- Mais cette distinction peut n'être qu'une fine distance histologique : dans un même tissu, deux néoplasmes peuvent être proches l'un de l'autre, et être considérés comme deux tumeurs indépendantes, c'est à dire, l'une ne devant rien à l'autre de son existence. Ce point sera précisé en étudiant la notion d'origine multicentrique des cancers.

c) Que l'on élimine la possibilité pour une lésion d'être l'extension ou la métastase de l'autre, ou la récidive dans le cas de deux cancers découverts à un intervalle de temps assez grand. (Le second étant alors une continuation d'évolution du premier.)

- C'est, nous semble-t'il, un point important.

En effet, une observation issue du service de L. RENE, (Hôpital de la CROIX SAINT-SIMON à PARIS) et que nous relatons en détails plus loin (OBS. n° VI) illustre bien cette difficulté : une tumeur néoplasique qui semble avoir envahi la vessie et la paroi colique d'un segment sigmoïdien s'est révélé à l'examen histologique, être formée en réalité de deux tumeurs, n'ayant aucun rapport morphologique entre elles.

Il ressort ainsi que, pour parler de cancers multiples indépendants primaires, c'est à dire ne dépendant pas l'un de l'autre, il faut exiger :

- Que chaque tumeur reconnue maligne soit anatomiquement distincte de sa ou de ses voisines, et ceci pouvant

être considéré sur le plan macro- ou microscopique.

- Qu'elle ne soit ni une métastase, ni une résurgence, ni une greffe de l'une par l'autre ; et nous étudierons ces points avec soin en ce qui concerne les cancers multiples du colon.

En corollaire, certains auteurs veulent que la tumeur possède l'aspect macro- et microscopique habituel de l'organe envahi dont elle dérive. Cela définit une tumeur non métastatique par rapport à l'organe, et non en parallèle avec une autre tumeur primaire. C'est ce caractère que L NG, MAYOR et DOCKERTY précisent en écrivant :

" Il est objectivé par la présence d'une zone de transition " à la limite de la tumeur et de la muqueuse. Dans cette zone existent " des signes de transformation in situ : cellules sombres nucléolées " dépassant la basale. Au contraire, dans les tumeurs secondaires, la " muqueuse ne présente pas de zone de transition, car la tumeur pousse " de l'extérieur vers l'intérieur. "

GOETZE demande la même condition. Celle-ci étant vérifiée pour les deux tumeurs, l'indépendance anatomique et évolutive étant établie, on peut parler de tumeurs multiples.

-:-:-:-:-:-

C L A S S I F I C A T I O N.

On peut classer les tumeurs multiples :

I. - DANS LE TEMPS, et on distingue :

a) Les cancers simultanés, contemporains et dont la découverte est séparée au maximum par un intervalle de six mois (pour MOERTEL, alors que ROUX et CARCASSONNE demandent deux ans).

b) Les cancers successifs ou séparés dans le temps.

Mais ces deux distinctions restent arbitraires et souvent peu fondées ; l'intervalle de découverte de deux cancers séparés par une certaine période peut ne pas correspondre à leur différence d'âge. La situation de l'un peut le faire découvrir bien avant un autre, évoluant depuis plus longtemps, dans une région moins accessible à l'exploration. De même, l'évolutivité d'un cancer peut faire attirer l'attention sur lui, plus précocement que sur un voisin plus ancien et plus latent.

II. - DANS L'ESPACE.

a) Cancers multiples situés sur un même organe.

b) Ou sur deux organes différents.

Il serait d'ailleurs préférable d'employer le terme d'appareil ou de système, utilisant pour cela une distinction fonctionnelle et non anatomique.

Aussi distingue-t'on :

A. - Les cancers multiples non systématisés,

qui ont une apparence anatomo-pathologique caractéristique de l'organe atteint. Aucun d'entre eux ne pouvant être soupçonné d'être subordonné à l'autre par voie métastatique ; mais le diagnostic de multiplicité primaire étant renforcé si l'une et l'autre de ces tumeurs ont fait leurs propres métastases.

B. - Les cancers multiples systématisés,

qui évoluent sur le même organe, ou un groupe d'organes possédant entre eux des relations intimes, fonctionnelles, métaboliques ou endocriniennes. Leurs associations avec des tumeurs bénignes, elles-mêmes cancérisables, est très fréquente.

Cette catégorie de cancers dits systématisés pose le problème de l'apparition de plusieurs foyers cancéreux. Ce phénomène évoque une notion générale, systématique, tissulaire de la cancérogénèse. Le cancer n'apparait-t'il pas en plusieurs points d'un même organe ? Celà nous éloigne de la théorie cellulaire que nous avons déjà évoquée.

-.-:-:-:-:-:-:-:-:-

C A N C E R S C O L I Q U E S M U L T I P L E S

Dans l'ensemble des néoplasies, la fréquence d'apparition des cancers multiples varie de 1,2 % à 7,8 % selon les auteurs. C'est l'intestin terminal, c'est à dire l'ensemble colon, sig-moïde et rectum, qui partage avec la peau la plus grande partie de ce pourcentage.

En effet, 37 % des cas de cancers multiples intéressent les téguments ; et ceci est remarqué depuis longtemps. (SHEILD , 1889 - FORDYCE, 1908 - LOEWEN, 1921 - HERTZ , 1924) On peut en rapprocher les cancer s multiples vulvaires rapportés par BERKELEY (1917) et par MOULONGUET).

Avec 17,6 % des cas, le tube digestif vient aussitot après. En ce qui le concerne, les associations les plus fréquemment rencontrées sont:

Colon et colon.
Colon et estomac.
Estomac et estomac

WARREN et GATES rapportent en 1932 avoir trouvé dans 794 cas de cancers multiples, 55 localisations recto-coliques (6,9 %) et MIDER, 21 mêmes localisations sur 726 cas (2,9 %).

Sur 69 autopsies pour cancer colique

WARREN trouve 23 cancers multiples intestinaux et 9 cancers multiples gastro intestinaux.

Si l'on considère que de loin tous les cancers coliques n'ont pas une vérification anatomique per-opératoire ou post-mortem, que certaines tumeurs du colon sur lesquelles on est déjà intervenu ne sont pas toujours soumises à la chirurgie quand se produit ce que l'on croit être une"récidive" , on ne peut qu'être frappé par la fréquence de ces multiples manifestations tumorales malignes, qui atteint dans certaines statistiques 7% des observations de néoplasmes coliques.

Que pouvons-nous déduire de ces observations purement cliniques ? Certainement autre qu'une fantaisie de la nature.

La fréquence accrue de leur découverte ces vingt dernières années est peut être la conséquence d'un diagnostic mieux fait, aidé par des examens endoscopiques et radiographiques. Et cet argument vaut pour la totalité des cancers. De même, et surtout, la technique chirurgicale améliorée prolonge la vie de nombreux malades, ce qui augmente la possibilité de voir de développer chez eux une seconde tumeur, dans le même organe qui fait notre objet. (HANLON)

L'idée de simultanéité cancéreuse n'a-t-elle pas fait rechercher plus souvent un second cancer?

Remarquons également que la fréquence rencontrée par certains auteurs dans leurs statistiques est due à une importante participa-

-tion nécropsique à celles-ci. Ainsi, WARREN trouve 23 cas de multiplicité sur 69 cancers coliques.

X

X X

X

H I S T O R I Q U E

Les premiers cas furent décrits dans les dernières années du XIX° siècle, et c'est CZERNY qui en 1880 en parle le premier, en ayant opéré un, et le considérant comme un bizarre accident pathologique.

Les premières publications statistiques témoignant de l'importance naissante donnée à ce problème, sont celles de NORBURG en 1931 et de COKKINIS en 1933. Cependant, bien avnt eux, MICHELSON de Berlin parlait déjà de la possibilité d'un second cancer colique primitif.

BARGEN et RANKIN, en 1930, avertissent le médecin qu'il peut trouver une seconde lésion chez un malade porteur d'un cancer colique, et en publient 16 cas.

-o-

-o- -o-

Nous avons dans notre introduction, précisé les notions de cancer multiple et discuté des critères de cette appelation.

-o- -o-

-o-

F R E Q U E N C E D' A P P A R I T I O N.

BARGEN et DIXON, suivant pendant cinq ans trente malades porteurs et opérés d'un cancer colique, s' aperçoivent que:

--- 5 sont morts

---16 vivent sans symptômes inquiétants au bout de cette période

---NEUF sont porteurs d'une seconde localisation.

Cette observation est d'une importance capitale et semble justifier le problème.

Mais la fréquence des cancers multiples du colon , rapportée au nombre de cancers coliques op érés ou vérifiés anatomiquement diffère beaucoup suivant les auteurs. En effet, BIRCHRIT trouve 5 cancers multiples sur 367 cancers coliques (1,3 %); CATTEL, avec 4 cas sur 331 nous donne 1,2 %); d'ALLAINES (1946) avec 4 cas sur 210 en trouve 1,9 %);

MOERTAL, BARGEN et DOCKERTY découvrent 157 cas de multiplicité sur 6012 (2,6 %); BRINDLEY 8/306 (2,6 %); MIDER, de la Mayo-Clinic, publie en 1946 une fréquence de 2, 88 % avec 21 cas SUR 726, DUKES en 1940 avait donné une fréquence semblable de 2,9 % (29/1000); SANTY et PEYCELON, 3,1 % avec 7/226.

En 1952, BURROUGH, SCHILLING, DONOVAN et RENDALL avec 84 cas sur 1129 cancers coliques trouvent une fréquence de 7,4% L. RENE, dans son service de chirurgie de l'hôpital de la CROIX-SAINT-SIMON, (Paris), ayant opéré en 1959. 83 cancers coliques, a trouvé 7 cas de multiplicité.

Que pouvons-nous penser de ces chiffres ? Devant eux, une question se pose: La fréquence de ces cancers multiples est - t- elle supérieure à la probabilité statistique d'apparition d'une seconde lésion néoplasique sur un même organe ?

Certains auteurs, comme PELLER, peu nombreux, estimaient qu'une tumeur maligne inhibait le développement d'une autre tumeur maligne chez le même individu. D'autres, (WATSON),que la fréquenced'apparition d'une seconde tumeur est simplement gouvernée par la probabilité statistique d'apparition.

A l'autre extrémité, nombreux sont ceux qui pensent que les cancers multiples surviennent plus fréquemment que ne le voudrait cette probabilité statistique.

On a montré, écrivent BURROUGH et DONOVAN, qui apportent Là une précision que nous avons déja envisagée avec la place des cancers multiples du colon dans l'ensemble des cancers multiples des autres organes, " on a montré, que les individus traités avec succès pour un cancer "n'avaient ni plus ni moins de chances que d'autres de développer un "cancer sur un autre organe; Mais que le risque de développer un second "cancer de même histogénèse est très augmenté si le premier cancer " a pour siège le sein (H.HARTMANN) ,oule colon.""

En effet, chez 3996 patients ayant eu un cancer primaire de l'estomac, de l'utérus, du sein , ou du colon, ou du système leucopoïètique, il s'est développé 179 autres cancers primaires (4,5 %) alors que dans sa statistique déja citée, ce même auteur arrive à 7,5 % en ce qui concerne les seuls cancers du colon.

Connaissant la fréquence réelle du cancer colique dans une population donnée, on peut calculer la probalité d'un deuxième cancer. Et les faits radio-cliniques et nécropsiques montrent une fréquence réélle bien supérieure à la fréquence calculée:

194 contre 17 pour WARREN.

207 contre 129 pour DESAIVES.

Pour HANLON, la fréquence des tumeurs primitives multiples croît avec l'âge, par accumulation des chances statistiques de cancérisation. Ainsi, NOLLER présente 36 malades atteints de cancers recto-coliques simples. Opérés avec succès, 18 sont morts de métastases; et sur les 18 restants, 7 ont développé un second cancer colique apparemment primitif; 10 à15 ans après la première intervention.

Mais cet argument ne joue pas en ce qui concerne les cancers concomitants.

SCHWEIGER et BARGEN émettent l' hypothèse que le nombre de cancers multiples du colon derait beaucoup plus élevé que nous le croyons; hypothèse qui expliquerait les résultats parfois décevants de la chirurgie d'exérèse des cancers coliques. Nous verrons dans une courte étude histo-pathogénique, que cette théorie est digne d'être retenue et approfondie.

BARRET, MILLER et FESSENMEYER estiment la fréquence réelle onze fois supérieure à la fréquence calculée; et DESAIVES précise que les deux fréquences se rejoignent en ce qui concerne les cancers simultanés (2 %), mais qu'elle est nettement supérieure à la simple probabilité en ce qui concerne les cancers successifs (20 à 30 %). Cette différence est infirmée par la statistique très détaillée de MOERTAL

BARGEN et DOCKERTY (Mayo Clinic)qui, dans un lot de 261 cancers multiples trouvent 157 simultanés et 95 séparés dans le temps...

On peut rapprocher ces faits statistiques des cancers bilatéraux du sein: On relève 55 cas de multiplicité sur 1358 , alors que le calcul des probabilités en indiquerait dix fois moins.

Mais pour MOERTAL ces probabilités statistiques sont fort sujettes à caution. Et cet auteur cite EPSTEIN qui démontra qu'en partageant un certain nombre de cas présentés en différentes catégories, on pouvait arriver à démontrer, selon le mode de classification adoptée, que l'incidence possible d'un second cancer primaire était supérieure, inférieure, ou égale à celle espérée par la seule chance...

Toutefois, il semble évident que cette question est d'un intérêt capital: Un malade d'EDWARDS, médecin de surcroît, s'est vu opéré de Quatre cancers coliques en 1927, 1935, 1941, 1945, et menait encore une vie active en 1948.....

A G E D' A P P A R I T I O N

L'âge moyen d'apparition et l'écart entre les deux découvertes des deux lésions sont sensiblement les mêmes que ceux qui concernent les cancers multiples en général (Age moyen 55-65 ans, intervalle entre lési 1 et 4 ans) En effet, l'âge moyen d'apparition est pour les cancers multiples simultanés coliques, le même que celui des cancers coliques simples, soit vers 56, 57 ans. Et ceci concorde avec le fait que le second cancer est presque toujours une surprise d'intervention; et que ces cancers multiples ont un pronostic semblable à ceux qui ont une

localisation apparemment unique. Les différentes statistiques montrent que lessurvies au delà de cinq ans sont aussi nombreuses (DUJARDIN NICOL)

En ce qui concerne les cancers à intervalle libre, l'âge moyen de découverte du premier cancer est 53 ans; du deuxième, 59 ans. Les limites éxtrêmes observées sont pour le premier cancer 22 et 56 ans, et 25 et 91 ans pour le deuxième. L'âge moyen assez élevé semble exclure la polypose dégénérée. Par contre, on y songe devant les deux âges de 22 et 25 ans.

L'écart moyen se situe entre un an (20 %) et Trois ans, (45 %). Notons que c'est dans les cancers du tube digestif que l'intervalle entre les lésions, quand elles sont multiples est le plus élevé.

Des écarts de 7 à 8 ans ne sont pas exceptionnels, 10 à12 ans sont assez fréquemment rencontrés.

MOERTEL estime que les secondes lésions se trouvent pendant

la première année dans 20 % des cas,

la deuxième année dans 45 % des cas,

la troisième année dans 64 % des cas.

o-o-o-o-o-o

N O M B R E D E L E S I O N S

E T D I S T R I B U T I O N

A--- CANCERS SIMULTANES La statistique de la MAyo CLINIC nous donne, sur 166 cancers observés:

132 cas avec DEUX lésions

15 cas avec TROIS lésions

12 cas avec QUATRE lesions

4 cas avec CINQ lésions.

Il ressort que l 'immense majorité des cas ne comporte que deux localisations. Mais il est entendu que nous ne parlons pas actuellement des cancers coliques accompagnés par , oudéveloppés sur une maladie associée, telle que la polypose ou la diverticulose, qui feront l'objet d'un développement ultérieur.

Quand deux cancers sont découverts simultanément, c'est le plus souvent une surprise opératoire.

Nous citerons à titre d'exemple , quelques observations du service de chirurgie de L. RENE (Croix Saint-Simon)

-----OBSERVATION I

Monsieur C..., 60 ans est opéré le 16 Aout 1958, par voie abdomino-périnéale, d'un volumineux néoplasme rectal de 3 à4 cm de diamètre, situé à 4 cm de la marge de l'anus.

L'examen systématique de la pièce réséquée découvre I8 cm plus haut, une deuxième tumeur.

Examen anatomo-pathologique: La tumeur rectale volumineuse et bourgeonnante, présente la structure d'un épithélioma

colloïde muqueux assez différencié en profondeur, tandis que la surface est franchement lieberkùhnienne. Le degré d'extension est considérable: toute la paroi est infiltrée par des formations néoplasiques, ainsi qu'une grande partie de la graisse péri-rectale.

La tumeur sigmoïdienne est un petit épithélioma végétant de type cylindrique, trés différencié, lieberkùhnien.

Les nodules qui paraissent macroscopiquement être des ganglions sont en fait des foyers d'envahissement libre du tissu cellulo adipeux renfermants des formations néoplasiques trés différenciées.

----OBSERVATION II

Monsieur S... 59 ans, est opéré le 6 février I957 pour un cancer rectal évident à l'examen clinique: bas situé, accessible au doigt. Une amputation abdomino- périnéale est pratiquée.

L'examen systématique de la pièce opératoire montre à 6 cm en amont de la tumeur perçue cliniquement, la présence d'une tumeur exophytique à surface lisse et à pédicule assez large

Anatomo-pathologie: La tumeur rectale bas- située est un volumineux cancer ulcéro-végétant, bordé par un bourrelet de type essentiellement lieberkùhnien. L'ulcérationn'a pas détruit entièrement la musculeuse dans les interstices de laquelle on trouve des formations néoplasiques entourées d'un infiltrat abondant.

La tumeur polypoïde située en amont correspond à une excroissance de la muqueuse à pédicule assez large. C'est en réalité une localisation néoplasique secondaire dont la partie centrale est formée par un nodule épithéliomateux lieberkùnien, situé dans la sous-muqueuse. Ce nodule épithéliomateux arrive à la surface au centre de la lésion,

et sa topographie est en quelque sorte celle d'une resurgence tumorale Mais la muqueuse qui borde ce nodule présente elle-même des altérations néoplasiques, ce qui permet de considérer la lésion comme un foyer épithéliomateux co-existant

Il n'y a rien dans la paroi qui permette de penser à une continuité anatomique entre les deux foyers, et les cinq ganglions sont petits et indemnes d'envahissement néoplasique.

---OBSERVATION III

Un homme de 50 ans se plaignant de troubles intestinaux depuis un an et demi, subit après examens complémentaires une resection du rectum. La pièce opératoire montre deux cancers rectaux distants d'environ 4 à 5 cm que ni l'examen clinique, ni l'exploration après laparotomie n'avaient mis en évidence.

++

++ ++

Nous ne pouvons que reproduire le schéma de distribution des lésions que donnent MOERTAL, BARGEN, et DOCKERTY. Il indique le pourcentage de localisations des deuxièmes lésions pour chaque localisation de la première, en considérant l'intestin terminal segment par segment, c'est à dire coecum, colon ascendant, colon tranverse, colon descendant, sigmoïde et rectum.

7%
36%
9%
16%
20%
11%
13%
11%
32%
22%
18%
4%
21%
21%
15%
25%
14%
14%
14%
21%
10%
25%
16%
10%
12%
31%
32%
7%
3%
8%
5%
40%
37%

De ces chiffres, il ressort que :

La distribution des lésions, qu'elles soient ou non dans le même segment, intéresse par ordre décroissant :

Le Sigmoïde : I22 fois sur 438 localisations (28%)

Le Rectum : I05 (24%)

Le Colon ascendant : 70 fois (I6%)

Le Colon descendant : 52 fois (I2%)

Le Transverse : 43 localisations (I0%)

Le Coecum : à égalité (I0%)

Ceci concorde avec ce que dit SENSTROM qui estime à 44% les localisations recto-sigmoïdiennes. THOMAS, DOCKERTY et WAUGH estiment à 76 % le pourcentage de localisations pour cette région.

En conclusion, le recto-sigmoïde est la région où l'on trouve le plus de cancers multiples.

Examinons maintenant les rapports géographiques d'une tumeur à l'autre.

Rarement, quand une tumeur est coecale, l'autre l'est aussi (9%). Mais c'est plutôt le segment adjacent qui est ici favorisé. Ce qui concorde avec son rang dans notre précédent classement.

Le transverse ne présente rien de particulier : 2I% des secondes tumeurs y siègent quand on y trouve la première. Nous pouvons formuler la même remarque en ce qui concerne le colon descendant.

Par contre, le sigmoïde est le siège fréquent d'une seconde localisation, soit que la première lui appartienne, soit qu'elle lui soit étrangère.

Le rectum offre moins de secondes localisations, si ce n'est à lui-même et au sigmoïde où les chiffres sont assez importants.

Nous pouvons dire que dans 25% des cas de cancer multiple concomitant, la deuxième tumeur siège sur le même segment que la première.

Dans 43% des cas, elle siège sur un segment adjacent et ces cas se rencontrent surtout dans la région recto-sigmoïdienne.

Dans 32% des cas elle siège sur un autre segment.

DUJARDIN et NICOL, arrivent presque aux mêmes conclusions quand ils estiment que 80% des cancers multiples ou concomitants siègent sur un même segment, et que, quand ils se trouvent sur deux segments différents, l'un des deux est dans la région recto-sigmoïdienne.

B - CANCERS AVEC INTERVALLE LIBRE

Nous retrouvons le même type de distribution dans la répartition globale des tumeurs.

Sigmoïde : 36%

Rectum : I8%

Colon gauche : I5%

Colon droit : I3%

Transverse : I2%

Coecum : 6%

Le plus souvent, les auteurs englobent les deux variétés cliniques (concomitants et avec intervalle libre) en un seul phénomène, estimant avec nous que la différence de découverte ne préjuge en rien de la différence d'évolution.

Quoiqu'il en soit, l'on arrive aux mêmes conclusions en ce qui concerne le pourcentage de distribution. Ainsi, 5/6 des observations de DUJARDIN et NIDOL comportent une ou plusieurs localisations recto- sigmoïdienne. De même pour celles de BARRET, MILLER et FEDSENMEYER.

++

++ ++

C L I N I Q U E M E N T

Il n'y a rien de particulier à signaler. Les symptômes qui amènent les malades à consulter, les circonstances de découvertes sont les mêmes que pour les cancers coliques apparemment uniques. Toutefois, rappelons que la mise en évidence du deuxième concomitant est souvent une surprise opératoire: Soit que le chirurgien découvre par palpation une seconde tumeur, et mentionnons ici l'intérêt de la coloscopie per-opératoire que les auteurs américains nous conseillent après que BUSSON l'eut fait connaitre, soit que l'ouverture et l'examen de la pièce opératoire la rende évidente.

Mais il n'est pas rare que l'on connaisse avant l'intervention l'existence de deux foyers: Rectoscopie bien faite, radiographies multiples, incidences diverses, (Difficultés de dérouler le sigmoïde radiologiquement), insufflation.

Insistons également sur l'intérêt pratique immense que

peut présenter un contrôle post-opératoire étalé sur plusieurs années

L' examen clinique pur pre -opératoire , peut révéler l'existence d'une seconde tumeur comme le montre cette observation (L. RENE- Croix Saint- Simon)

---OBSERVATION IV

---------- Madame L... vient à 80 ans , le 20 avril 1958, consulter pour sensation de corps étranger anal. A l'exameh, elle présente une tumeur de la région para-ombilicale droite, du volume d'un poing; mobile, peu sensible. Le lavement baryté pratiqué le 29 mai 1958 montre un rétrécissement néoplasique de la partie moyenne du transverse.

Le toucher pelvien fait découvrir une tumeur de la face postérieure du canal anal, que la rectoscopie montre sous l'aspect d'une lésion irrégulière exulcérée de 2 cm de large et 3 de haut.

Par la biopsie on apprend qu'il s'agit d'un épithélioma épidermoïde peu différencié dont le stroma est riche en éléments inflammatoires .

On traite par radiations cette lésion anale, et une colectomie segmentaire pratiquée montre que la lésion la plus haut située est un volumineux épithélioma ulcéré, végétant et infiltrant. C'est un épithélioma colloïde muqueux dans lequel on trouve de vastes plages de substances colloïdes aussi bien au niveau de la tumeur proprement dite, qu'au niveau du foyer d'infiltration de la musculeuse et de la sous séreuse.

A distance de la tumeur , on note un certain nombre de coulées endolymphatiques néoplasiques. Les deux ganglions examinés sont indemnes de tout envahissement néoplasique.

Quand il éxiste un deuxième cancer avec intervalle libre, son existence est révélée par une reprise des troubles digestifs ou généraux, entrainant une nou velle série d'examens cliniques et radioscopiques.

GINSBURG fait remarquer que les apparences radiologiques des secondes lésions ont tout à fait l'apparence d'une atteinte primaire: Obstruction, rétrécissement de la lumière ou destruction de la muqueuse.

L'important est de savoir qu'une deuxième localisation est possible, et de ne pas interpréter les nouvelles lésions comme une extension tardive ou une récidive audelà de toute ressource thérapeutique; car, point im portant que soulignent beaucoup d"auteurs, il ne semble pas que la multiplicité des cancers ait une influence pronostique défavorable. Le nombre de survie au delà de cinq ans est identique. (DUJARDIN et NICOL)

L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOCIQUE DES lésions n'offre macroscopiquement aucun caractère particulier. Le volume en est variable, mais il faut noter, et nous verrons que ce point est important, que la tumeur la plus volumineuse est plus souvent en aval qu'en amont.

Le siège des lésions a été suffisamment développé par ailleurs.

Le TYPE MACROSCOPIQUE peut- être sténosant annulaire, végétant, ulcéreux, infiltrant, ulcéro-végétant.

HISTOLOCIQUEMENT , Il s'agit dans 50 % des cas d'épithélioma cylindriques lieberkùhniens; soit que les deux tumeurs présentent ce type, soit qu'le reconnaisse sur une seulement. Les autres documents histologiques

montrent des épithéliomas atypiques, des adénocarcinomes, ou des colloïdes

L'ENVAHISSEMENT LYMPHATIQUE Est rarement retrouvé. Et ceci a son importance dans la notion que nous avons de deux tumeurs indépendantes. Nous donnons en exemple les observations I- II - III dans lesquel--les l'examen histologique particulièrement détaillé n'a montré aucun envahissement malin des ganglions lymphatiques prélevés.

GINSBURG, sur 18 cas de cancer multiple ne trouve aucune atteinte lymphatique dans 11 examens; et encore, parmi les 7 autres n'y a-t-il dans quatre cas que des lymphatiques d'une seule tumeur; celle-ci étant chronologiquement la seconde.

-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-o-

REMARQUES ETIO-PATHOGENIQUES SUR LES CANCERS COLIQUES MULTIPLES

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

I- LE DEUXIEME CANCER EST-IL UNE SIMPLE GREFFE DU PREMIER ?

C'est évidemment une conclusion qui dans certains cas semble s'imposer à l'esprit. Pourquoi une cellule de la tumeur ne se trouverait-elle pas entrainée dans la lumière intestinale, pour aller coloniser un emplacement de la muqueuse ?

C'est ce que pensaient à la fin du siècle dernier Fd. QUENU et HARTMANN lorsqu'ils écrivaient : " Il est fréquent d'observer l' " existence de noyaux secondaires en face de la tumeur primitive, comme " s'il s'y était produit une sorte de greffe qui, en se réunissant à " la première, en favorise le développement circonférentiel."

De même MAYO, en 1913, écrivait : " ... dans le colon, des " croissances tumorales peuvent se produire, non seulement en des " points où la paroi intestinale est encontact avec un cancer qui lui " fait face, mais il a été établi qu'il existait un phénomène d'es- " saimage, dans lequel les cellules malignes de la tumeur se sont " détachées et se sont greffées sur la surface de la tumeur, parfois à " des distances considérables, et généralement en dessous de la tumeur " d'origine. Cet essaimage peut se produire également au dessus de

" tumeur, les cellules étant transportées par antipéristaltisme. "

A quoi WILLIS répond :

" Dans un organe qui est aussi fréquemment le siège d'un " cancer que le colon, la chance de voir apparaitre de multiples " tumeurs indépendantes est inévitable. Et cette chance est grande- " ment augmentée quand on constate la présence de polypes intestinaux, " quisont des éléments pré-cancéreux bien connus.

" Des tumeurs multiples anatomiquement indépendantes peuvent " surgir dans des épithéliums analogues d'autant plus que certaines " prédispositions ou état pré-cancéreux de ces tissus sont bien établis. " La formation de ces tumeurs multiples est induite par des stimuli " semblables agissant sur des épithéliums semblablement préparés."

L'hypothèse de l'implantation de cellules tumorales ne peut être acceptée comme explication du cancer par contact sur des surfaces épithéliales. En de nombreux exemples, ceux-ci sont dûs à la formation de tumeurs multiples dans un épithélium possédant une tendance à la transformation maligne.

Ainsi en est-il de la fréquence extrême des lésions précancéreuses que nous détaillerons.

En ce qui concerne les tumeurs d'étages différents, la théorie de la greffe voudrait que la tumeur greffée se trouve le plus souvent en aval de la tumeur d'origine. Or, la seconde tumeur que nous appelerons fille, étant donné son moindre volume, se trouve aussi souvent en amont qu'en aval de la première. Cette observation est encore bien plus significative de bien plus grande valeur, en ce qui concerne les cancers simultanés, puisque pour 5 cancers de ce

" tumeur, les cellules étant transportées par antipéristaltisme. "

A quoi WILLIS répond :

" Dans un organe qui est aussi fréquemment le siège d'un " cancer que le colon, la chance de voir apparaitre de multiples " tumeurs indépendantes est inévitable. Et cette chance est grande- " ment augmentée quand on constate la présence de polypes intestinaux, " quisont des éléments pré-cancéreux bien connus.

" Des tumeurs multiples anatomiquement indépendantes peuvent " surgir dans des épithéliums analogues d'autant plus que certaines " prédispositions ou état pré-cancéreux de ces tissus sont bien établis. " La formation de ces tumeurs multiples est induite par des stimuli " semblables agissant sur des épithéliums semblablement préparés."

L'hypothèse de l'implantation de cellules tumorales ne peut être acceptée comme explication du cancer par contact sur des surfaces épithéliales. En de nombreux exemples, ceux-ci sont dûs à la formation de tumeurs multiples dans un épithélium possédant une tendance à la transformation maligne.

Ainsi en est-il de la fréquence extrême des lésions précancéreuses que nous détaillerons.

En ce qui concerne les tumeurs d'étages différents, la théorie de la greffe voudrait que la tumeur greffée se trouve le plus souvent en aval de la tumeur d'origine. Or, la seconde tumeur que nous appelerons fille, étant donné son moindre volume, se trouve aussi souvent en amont qu'en aval de la première. Cette observation est encore bien plus significative et de bien plus grande valeur, en ce qui concerne les cancers simultanés, puisque pour 5 cancers de ce

type, DUJARDIN trouve 5 fois la tumeur en amont; SCHWEIGER et BARGEN 7 fois sur I3; CARLSON sur 8 cas en donne 4 en amont et 4 en aval.

Il faut faire jouer tant de facteurs (antipéristaltisme, effraction de la muqueuse, contact suffisant de la cellule cancéreuse avec la paroi pour s'y fixer) que l'on peut s'étonner de la"réussite " si fréquente de ces greffes; alors que, si au lieu d' une réaction en cascade, on pense à un même stimulus cancérogénétique qui expose à son action un épithélium dans toute son étendue, épithélium que certains états chroniques inflammatoires peuvent transformer en une base de départ pré-cancéreuse, on conçoit plus facilement la possibilité d'une origine multicentrique des cancers multiples.

De plus, au niveau du colon, il existe de nombreux facteurs peu propices à la fixation d'une cellule ou d'un groupe de cellules sur la paroi colique. Ainsi le péristaltisme, le passage relativement rapide du bol fécal; quoique ADAMSON ait montré que l'on trouve des cellules cancéreuses libres dans la lumière intestinale, aussi bien en deçà qu'au delà de latumeur dans un tiers des cas environ. Mais présence ne signifie pas greffe.

Enfin, quand un intervalle de temps important sépare les deux tumeurs : 7, I0, ou I3 ans, il est bien difficile de parler de greffe.

Une revue générale des principales expérimentations de greffe cancéreuse que nous ferons, nous montre que le développement d'une tumeur greffée est très différente du développement d' une tumeur cancéreuse née au sein même d'un tissu. Dans l'une,la

tumeur s'accroit en refoulant le tissu avcisinant, ne lui empruntant que son stroma; dans l'autre cas, la tumeur cancéreuse née au sein du tissu, s'accroit en " annexant ", en transformant les cellules voisines qui viennent se joindre à elle. Dans les études histologiques des tumeurs cancéreuses du colon, on n'a jamais noté une telle précision.

Que dire, enfin, quand il y a une différence histologique entre les lésions, ce qui est fréquent ?

DELANNOY a pu parler de greffe par contact, de "marcottage", et cet auteur cite une observation où, en dehors d'un cancer rectal adhérent dans le pelvis ...

OBSERVATION V ..... nous avons au sommet de l'anse sigmoïde, un petit cancer latéral du volume d'une amande verte, adhérent au péritoine pariétal postérieur, sur le flanc de L5. A ce niveau, le tissu cellulaire sous péritonéal était envahi par une coulée néoplasique partie du cancer rectal et qui aboutissait aux ganglions pré-aortiques.

Le palper de la tumeur sigmoïdienne montrait une induration pariétale en chaton de bague, sans ulcération possible du côté de la lumière intestinale. Entre le cancer rectal et le cancer sigmoïdien le colon était parfaitement libre et souple.

Nous pouvons rapprocher de cette observation, et au besoin lui opposer, celle de Madame M... (CROIX SAINT SIMON)

OBSERVATION VI . Une tumeur néoplasique semble en 1960 avoir envahi la vessie et la paroi colique d'un segment sigmoïdien situé environ 15 cm plus haut.

L'histologie montre un épithélioma colloïde muqueux remanié par nécrobiose. Au niveau du sigmoïde, la tumeur infiltre la

paroi et atteint largement le meso. Les zones d'extension à la paroi vésicale sont caractérisées par une infiltration néoplasique intrinsèque, avec réaction scléreuse de la musculeuse, dédifférenciation et dystrophie kystique partielle de la muqueuse excréto-urinaire. (Absence d'envahissement des ganglions étudiés)

En Février 61, on pratique une électrocoagulation à vessie ouverte: il s'agit d'un carcinome para-malpighien, excréto-urinaire assez différencié, avec un degré d'extension en profondeur considérable.

Aucun rapport morphologique entre cette tumeur primitive de type vésical et la tumeur constatée initialement.

Ce que l'on pensait être une greffe par contact n'était qu'une deuxième localisation néoplasique de la première.

++

++ ++

II S'AGIT - IL ALORS D' UNE PROPAGATION DE VOISINAGE PAR VOIE LYMPHATIQUE OU VEINEUSE ?

Mais on constate que dans les quelques examens histologiques détaillés que nous avons reproduits , on ne trouve aucune atteinte ganglionnaire lymphatique.

Dans de nombreuses tumeurs minimes, l'examen histologique ne semble pas montrer une croissance tumorale de la profondeur de la muqueuse vers la lumière intestinale. Maurice HUGUENIN de Lausanne écrit : "" le cancer primaire se traduit par des proliférations anormales de la couche profonde basale de l'épithélium, qui se continuent sans limitation avec les nodules tumoraux de la profondeur, tandis, que dans le cancer secondaire, on voit les masses tumorales infiltrer les

couches sous-muqueuses, en laissant l'épithélium de revêtement intact pendant quelque temps.""

D'ALLAINES et BENSAUDE, parlent d'une resurgence lymphatique superficielle, par un deuxième nodule au niveaude la jonction recto-sigmoïdienne où le réseau sous- muqueux est étendu et fréquemment envahi. Mais cette pathogénie n'est pas valable pour les localisations sur les autres segments , por lesquels l'envahissement lymphatique est limité par la sous muqueuse, et se fait le long des lymphatiques para-coliques , en amont et en aval.

Cependant DUKES et DECOULX, ont pu prouver une thrombose veineuse néoplasique avec envahissement par voie rétrograde (Inversion de courant) Mais l'on sait combien cette théorie d e l'embolie rétrograde est discutée.

Tous les pathologistes s'accordent à soutenir que le cancer du rectum a tendance à diffuser de bas en haut, bien plus que de haut en bas; ce qui est en accord avec le sens de la circulation lymphatico-veineuse. Mais on s'explique mal les récidives dans le bout inférieur aprés des résections pourtant larges.

Il y a pour REPLUMAZ (Thèse) autant de récidives après chirurgie radicale (19,5 %) qu'après chirurgie conservatrice (20%); et elles siègent soit dans le tissu céllulaire pelvien, soit dans la zone de suture.

++

++ ++

III.- DEVONS - NOUS ENVISAGER DES TRANSFORMATIONS MALIGNES SIMULTANEES OU SUCCESSIVES DE LESIONS BENIGNES SUS OU SOUS JACENTES A LA TUMEUR ?

Fréquemment, nous l'avons vu, on rencontre des tumeurs bénignes aux alentours des tumeurs malignes dans le colon. Nous avons déjà cité Louis A. BUIE, qui, à propos des polypes, note l'extraordinaire fréquence de ceux ci quand on les recherche systématiquement.

L'association de tumeurs benignes au voisinage des cancers coliques est retrouvée dans 45% des cas par SCHMIEDEN.

DUKES en trouve 25 fois sur 35 cas, tandis que 27 adénomes seulement sont retrouvés seulement chez 127 sujets non cancéreux.

BURROUGH, 8 sur 21.

BENSAUDE, 27 sur 95.

SOULARD, POTET, FERRIER, DUPREY, et LAMBLING, étudient 128 pièces opératoires de cancers recto-sigmoïdiens et trouvent des polyadénomes sur 19 d'entre eux. (14,8 %). Les auteurs soulignent que les polypes d'environnement des cancers ont une propension à la malignité bien plus grande que les polypes n'accompagnant pas un cancer : (32 % contre 16 %).

Ces considérations nous amènent à envisager la notion d'un terrain capable de dégénérer en plusieurs endroits.

LA DIVERTICULOSE colique en est sous certains aspect une illustration. On estime que généralement elle ne présente que peu d'associations avec le cancer multiple.

Pour FALLON, 3 fois sur 625 cas

Rankin, 4 fois sur 227

JONES, trois fois sur 300.

Cependant, MAYOR, de la Mayo Clinic, en trouve 13 fois sur 42 et WILSON, 4 fois sur 15.

La dégénérescence de la diverticulite est rare pour HILLEMAND Mais non exceptionnelle pour BERTRAND qui en mentionne 127 cas en 1955. DEPORTE, en cite 2 sur 70, et PRAT, 9 sur 66.

Le plus souvent cancer et diverticulose sont anatomiquement séparés, et la tumeur maligne se situe indifféremment en amont ou en aval de la lésion, sans rapport anatomique avec elle. Mais il arrive que les lésions soient superposées, et nous allons rapporter une observation très significative du service de chirurgie de la Croix-Saint - Simon, et déja publiée par Louis RENE.

---OBSERVATION VII

L'examen radiologique que motive des signes cliniques inquiétants,(rectorragies de sang rouge avec glaires et diarrhée) montre à la partie moyenne du colon pelvien, chez une femme de 69 ans, l'existence d'une lacune longue de 5 cm sans image diverticulaire décelable.

A l'intervention, on découvre un volumineux cancer situé à 12 cm en amont de la jonction recto-sigmoïdienne . On pratique une colectomie segmentaire avec anastomose terminoterminale. Les suites opératoires sont simples.

L' examen anatomo- pathologique de lapièce opératoire montre , associée au cancer, une diverticulose.

La tumeur se présente sous la forme d'une masse carcinomateuse en virole, irrégulière, réalisant un certain nombre de bourrelets plus ou moins végétants , et une infiltration pariétale notable. La surface de la tumeur est rougeâtre et nécrotique, d'aspect sanieux. Au niveau de la zone d'implantation de la tumeur qui mesure environ 5,5 cm, on trouve trois diverticules remplis d'une substance nécrotique plus ou moins liquide et bordés par un liseré rougeâtre discontinu.

A distance de la tumeur, apparemment en amont de celle-ci, on trouve environ 7 diverticules situés en des points assez rapprochés de la paroi intestinale, le plus éloigné étant à six centimètres du bord le plus proche du néoplasme.

Ces diverticules sont souvent obstrués par des formations compactes, de coloration rougeâtre, plus ou moins fissurés, et qui laissent sourdre une sérosité louche ou bien un liquide hémorragique. Il s'agit tantôt de petits diverticules, érodant à peine la musculeuse; parfois le trajet des diverticules se prolonge jusqu' à 2 cm dans l'épaisseur du méso. Au contact des diverticules, la musculeuse est fortement épaissie et présente une induration notable.

L'étude histologique de la tumeur la montre comme un épithélioma glandulaire cylindrique, très différencié, lieberkùhnien.

Point très important, tous les diverticules sans exception renferment des images néoplasiques.

On peut affirmer qu'il s'agit bien de diverticules; en effet, certains d'entre eux sont partiellement tapissés par une muqueuse colique parfaitement identifiable, qui est juxtaposée sans transition aux formations néoplasiques qui tapissent les diverticules. De plus, le contenu même des diverticules est celui même que l'on trouve au cours des

diverticulose de sigmoïde (Polynucléaires, plasmocytes, macrophages. Ré action macrophagique qui s'exerce à l'egard des pigments hématiques et des débris stercoraux)

Tous les diverticules sans exception sont, au moins en partie, occupés par des formations néoplasiques, plus ou moins discontinues, ou formant un revêtement presque continu; mais présentant toujours un type très différencié, lieberkùhnien comparable à celui de la masse tumorale principale.

Un dernier point mérite d'être souligné, dont la certitude a pu être acquise par un examen minutieux de la pièce: c'est le fait que les diverticules situés à distance de la tumeur et qui sont tous occupés en totalité ou en partie par des formations néoplasiques constituent des foyers discontinus séparés par des intervalles de muqueuse non néoplasique: il n'y a aucune continuité entre les formatione néoplasiques situées dans les différents diverticules.

En somme, les formations néoplasiques comprennent d'une part la tumeur (qui repose sur une paroi creusée de 3 diverticules occupés par des formations néoplasiques) et d'autre part , 7 diverticules qui renferment tous des foyers carcinomateux.

Il n'y a pas de coulées endolymphatiques visibles dans les zones qui séparent les diverticules, et il ne semble pas possible d'invoquer une propagation de proche en proche, pour expliquer ces différentes localisations.

EN RESUME, cette pièce exceptionnelle est caractérisée par:

--La discontinuité des foyers

-- L'aspect identique des lésions diverticulaires

--L'homogénéité structurale des différents ilots tumoraux.

Le seul ganglion prélevé ne referme aucune image néoplasique.

L'importance de cette observation est extrême. Nous ne sommes pas en présence d'une simple association cancer et diverticulose, mais d'une superposition topographique exacte de l'un et l'autre. D'autre part, elle montre avec évidence la possibilité d'apparition de plusieurs foyers cancéreux concomitants et indépendants les uns des autres, dans leurs relations entre eux, mais qui laissent envisager une cause provocatrice qui leur est commune. Nous reprendrons, en étudiant l'étio-pathogénie des cancers multiples, la discussion qui peut s'ouvrir à ce sujet.

Nous rapporterons une observation de J. LEPERE - Service du Professeur J. QUENU.

- OBSERVATION VIII -

Il s'agit d'un homme de 75 ans présentant une image radiographique de rétrécissement sigmoïdien. Une colectomie segmentaire avec anastomose latéro-latérale et abouchement à la peau est pratiquée.

L'examen de la pièce montre une tumeur en sablier. A son contact, et en dessous d'elle, dans le meso, existe une petite masse de la taille d'une noix, qui n'est qu'un diverticule unique rempli de baryte.

La tumeur est un épithélioma glandulaire typique. Les parois diverticulaires présentent des atypies analogues à celles des cellules tumorales ; ce qui peut être considéré comme une preuve de la cancérisation des diverticules.

Les suites opératoires sont simples. Ultérieurement, plusieurs cancers étagés du tube digestif sont découverts ; ils siègent sur l'iléon terminal, le coecum et le colon ascendant (entérostomie et hémicolectomie droite).

Cette observation montre une association diverti-

cule-cancer avec :

- Diverticule néoplasique.
- Cancer multiple à distance du diverticule.

L. LEPERE fait remarquer que : " dans l'ensemble des cancers coliques, on trouve 14 % de diverticules associés, ce qui est à peine " supérieur au taux normal de la diverticulose chez les gens âgés. Les " rapports de causalité (prédisposition du diverticule à la cancérisation, " développement des diverticules en amont des cancers sténosants,) sont donc extrêmement discutables. "

-:-:-:-:-:-

P O L Y P O S E E T C A N C E R M U L T I P L E.

La polypose intestinale est une maladie considérée comme rare. En effet, LOCKARD MUMMERY n'en rencontre que 60 cas entre 1918 et 1954. Par contre, nombreux sont les individus porteurs de polypes coliques. Une étude systématique de BUIE en estime, au delà de 40 ans, le nombre à 10 - 14 % de l'ensemble d'une population.

R. et D. CATTAN font remarquer qu'histologiquement les polypes de la polypose recto-colique ne se distinguent en rien des polypes solitaires ou multiples du recto-sigmoïde, et qu'il est difficile de préciser à partir de quelle extension de la maladie, ou de quel nombre de polypes, on peut dire qu'il s'agit de polypose.

Celle-ci frappe fréquemment les membres d'une même famille et, de préférence, les frateries étendues. Mais peut-être est-ce justement à cause de l'importance numérique de ces familles, car ils se transmettent héréditairement, suivant un caractère mendèlien dominant.

On ne note aucune prédisposition héréditaire en ce qui concerne les polypes peu nombreux.

Leur STRUCTURE ANATOMIQUE est celle de petits nodules, sessiles au début, les plus volumineux développant un pédicule recouvert de muqueuse normale. Cette muqueuse est un tissu glandulaire bien différencié (muqueuse colique). On note pourtant un certain degré de déformation de l'épithélium, avec renflement et hyperchromatisme du noyau. Il n'existe pas de mitose anormale et la musculaire muqueuse est intacte ; ce sont de simples proliférations de la muqueuse, centrées par un axe conjonctivo-vasculaire ; leurs bases reposent sur une membrane épaissie à glandes hyperplasiées.

Mais, tous les intermédiaires existent entre ce polype typique que nous avons décrit et la muqueuse normale : que celle-ci soit simplement épaissie de glandes volumineuses et hypo-sécrétantes, ou que des digitations de cette muqueuse se dessinent déjà, préludant aux gros polypes pédiculés.

Jamais le grêle n'est le siège de ces polypes. Quand on pratique une anastomose iléo-rectale pour polypose, c'est toujours dans le rectum laissé en place et jamais sur l'iléon abaissé que se produisent les rechutes.

Mais cette maladie en apparence bénigne est, comme chacun le pense, fréquemment le berceau de néoplasies. Et à un tel degré que BUIE écrit : " Tous les polypes du colon sont ou deviendront des " cancers s'ils ne sont pas détruits ou si le malade vit assez longtemps. " Et LOCKARD-MUMMERY : " Tout polype se transforme en cancer, si on lui "laisse le temps de dégénérer. "

Nous avons vu que les polypes accompagnant un néoplasme se cancérisaient beaucoup plus facilement, et ceci est un argument en faveur d'une prédisposition de tissu, en ce qui concerne l'apparition des néoplasies multiples.

Pour LAMBLING, un polype ne se cancérise pas, il est malin à son début, ou il est bénin. LAMBLING suit 131 malades porteurs de polypes pendant 10 ans et conclut que :

- Jamais un adéno-carcinome n'est apparu à l'endroit précis où on avait enlevé un adénome bénin authentique contrôlé.

- Jamais un adénome malin (cancer in situ) ne se transforme sur place en un cancer invasif ayant franchi la basale et envahi la sous- muqueuse.

- Sauf en ce qui concerne les polypes villeux, tous les adénomes, et même ceux avec un cancer in situ, récidivent sur le même mode.

Une statistique de la MAYO-CLINIC, différente de celle que nous avons déjà utilisée, nous donne ces résultats tirés de l'étude de 144 pièces opératoires de polypose multiple :

- 9 % n'avaient aucune transformation maligne,
- 41 % une transformation maligne discrète, in situ,
- 33 % une transformation maligne indubitable, mais unique,
- 17 % présentaient une multiplicité cancéreuse.

L'âge moyen des porteurs de ces 4 catégories de pièces est de .

- 28 ans pour la première,
- 36 ans pour la seconde,
- 43 ans pour la troisième,
- 47 ans pour la quatrième.

Pour LAMBLING également, c'est aux environs des mêmes âges que l'on trouve les mêmes formes histologiques. Mais il ne pense pas, comme nous l'avons fait remarquer, que les formes malignes rencontrées soient le résultat d'une transformation de polypes initialement bénins.

DYE et OLANDER sur 11 polyposes trouvent 7 cancers dont 2 multiples. La grande fréquence de cancers multiples chez ces malades ne saurait nous étonner : c'est le même phénomène qui nous a fait constater la plus grande fréquence de polypes malins aux alentours de néoplasmes confirmés.

DELANNOY nous cite, dans une même observation, une transformation simultanée et une successive de polypes pré-existants.

- OBSERVATION IX -

Une colectomie segmentaire est pratiquée chez un malade pour un cancer du sigmoïde - colectomie large avec anastomose termino-terminale. L'examen de la pièce montre un petit cancer latéral sur le bord libre du gros intestin ; c'est un épithélioma glandulaire végétant avec une large infiltration de la paroi colique.

A 5 - 6 cm en aval, formation polypoïde de 3 x 3 cm, qui montre histologiquement une muqueuse glandulaire dédifférenciée et ayant perdu son pouvoir secrétant. Les nombreuses mitoses et la présence de monstruosités cellulaires à l'intérieur des tubes glandulaires permet de conclure à une dégénérescence maligne, bien que la muscularis mucosae soit intacte et qu'il n'y ait pas d'envahissement en profondeur.

Cinq semaines après l'opération, une rectoscopie découvre, sur la face antérieure du rectum, à 8 - 10 cm de l'anus, un petit polype solitaire pédiculé et mobile, du volume d'un grain de millet. En raison de l'aspect macroscopiquement bénin, aucun traitement n'est appliqué, et

pendant quatre ans, la situation reste inchangée.

Au bout de ces quatre années, une rectoscopie montre une formation polypeuse de 3 x 3 cm, et devenue sessile. Ce polype est enlevé à la pince à biopsie, et sa surface d'insertion électro-coagulée.

L'examen anatomo-pathologique révèle l'architecture générale d'un polype, mais la muqueuse du revêtement est en partie dédifférenciée sur les 4/5° de sa superficie.

A ce niveau, on note une forte diminution de la secrétion de mucus, une pluristratification de l'épithélium, et une légère augmentation du nombre des mitoses. Mais un examen approfondi ne montre pas de signes cytologiques évidents de transformation épithéliomateuse ; cependant, il s'agit certainement d'une lésion pré-néoplasique.

Notons qu'une dissection des ganglions lymphatiques du meso sigmoïde et du meso rectum ne décèle aucune métastase à leur niveau.

-:-:-:-:-:-:-

CAIN et BENSAUDE, étudiant les modes d'apparition du cancer du rectum, montrent qu'il existe autour du cancer un semis de polypes plus ou moins saillants, mamelonés, isolés ou confluents de nature adénomateuse. Il est possible de saisir les signes endoscopiques et histologiques de la transformation épithéliomateuse du polype bénin du rectum. On note une certaine activité et un certain atypisme des cellules qui bordent les acinis ou les franges villeuses, le tout accompagné d'une infiltration du stroma.

Même lorsque la dégénérescence est totale, l'examen montre au sein du tissu néoplasique, des vestiges de la tumeur primitive ; ce qui

permet de préciser l'origine adénomateuse ou villeuse du polype dégénéré ; quand il s'agit d'un développement villeux, celui-ci commande l'évolution anatomique ; même lorsque la tumeur a dégénéré, elle continue à proliférer sur le mode villeux dans les plans superficiels, avant d'envahir les tuniques profondes.

FITZGIBBON et RANKIN ont pu faire remonter 22 fois sur 25 l'origine du cancer à une formation polypoïde, et SWINTON et WARREN ont pu démontrer que 14 % des tumeurs coliques qu'ils ont observées provenaient de polypes muqueux.

Puisqu'il semblerait exister une relation très nette entre la présence de tumeurs bénignes et l'apparition de lésions malignes de la muqueuse de la région recto-colique, il est permis de se demander quelle serait l'évolution de ces lésions, de puis leur stade primaire de bénignité jusqu'à l'apparition de caractères malins.

SCHMIEDEN et WESTHUES n'envisagent que le cas de polypes dégénérés, mais ils soutiennent que les épithéliomas du gros intestin sont presque toujours secondaires à ces tumeurs.

Ils décrivent trois stades :

a) Hyperplasie de la muqueuse saine avec prolifération épithéliale irrégulière, sur des zones étendues du gros intestin.

b) Cette hyperplasie devient polypoïde, soit polype adénomateux ou sessile.

c) Un ou plusieurs polypes deviennent cancéreux.

Cette théorie dont le point de départ est la constatation de tumeurs bénignes au voisinage de tumeurs malignes, ne fait que souligner ce que nous connaissons déjà : la dégénérescence d'un polype.

Toutefois, plus intéressante est l'idée que chaque cancer

colique ou presque, nait de cette façon. Ce qui permettrait d'expliquer la multiplicité de certains.

DUKES également, découvre des plages d'hyperplasies, que seul le microscope révèle, dans la muqueuse environnant un cancer ; et pour lui, l'adénome, état pré-cancéreux, n'est qu'un stade plus avancé de cette hyperplasie, et il en décrit, schématiquement, l'évolution de la même manière que SCHMIEDEN et WESTHUES.

Mais BARGEN et DIXON serrent le problème de beaucoup plus près.

Nous avons déjà cité les 30 cas de cancers coliques qu'ils présentent : 16 vivants sans symptôme au bout de 5 ans, 9 ayant déjà fait une seconde localisation, et 5 étant décédés. Les auteurs ont pratiqué un examen très soigneux de la muqueuse environnant les trente cancers :

MACROSCOPIQUEMENT, 12 fois, ils ne trouvent rien de remarquable 10 fois, ils constatent des adénomes sessiles de petit diamètre, jusqu'à 15 cm de la tumeur, et souvent difficiles à découvrir, cachés qu'ils sont dans les replis de la muqueuse. Et 8 fois, une simple irrégularité de la muqueuse, comme "un tapis brossé à rebrousse-poils".

MICROSCOPIQUEMENT, il s'agirait de follicules lymphoïdes ayant rompu la musculaire muqueuse et provoqué ainsi une ulcération intestinale, que seul le microscope découvre. Pendant la formation de celle-ci, des cellules épithéliales se sont trouvées incluses dans la profondeur des sillons de la base de cette ulcération, et montrent une structure plus primitive et moins différenciée que celle d'une cellule épithéliale normale.

Les auteurs établissent ainsi, à l'aide de leurs

observations histologiques, la genèse de ces lésions, et leur aboutissement au stade adénomateux :

En certains endroits, de petites plages de l'épithélium colique se trouvent isolées par un cercle de grands follicules. L'augmentation de volume de ces follicules a progressivement provoqué l'effondrement de la muscularis mucosae, et l'épithélium se trouve encastré dans la sous-muqueuse par les follicules lymphatiques.

La musculaire muqueuse avoisinnante parvient, en les entourant, à réunir ces différents foyers folliculaires d'une manière en tripète ; et le tissu qui les inclut maintenant, forme de ce fait, une petite élévation au-dessus de la surface de la muqueuse normale.

Ensuite, il se produit une hyperplasie irrégulière des structures glandulaires de la portion muqueuse isolée, et les cellules perdent ainsi rapidement leur type primitif. Que cette structure soit allongée par un phénomène quelconque (passage du bol fécal), et l'adénome ainsi décrit de vient polype. Le tissu lymphoïde situé à la base de celui-ci est lentement remplacé par une structure fibroblastique.

En conclusion, il apparait donc :

- Que la muqueuse avoisinnant un cancer colique diffère d'une muqueuse normale.

- Que cette différenciation se voit à une grande distance histologique de la tumeur néoplasique.

- Qu'il existerait une malignité potentielle de tout l'épithélium, malignité potentiel vraisemblablement antérieure au cancer actuel.

La cause de cette transformation n'est pas éclaircie. MAC CARTHY pense à l'importance de la souffrance locale par inani-

tion dans l'étiologie de l'hyperplasie décrite ; il a montré avec MURPHY et STURM que la réaction lymphocytaire locale exerce une résistance au développement de la malignité.

Il se pourrait que la fonction des lymphocytes dans ce cas, soit de limiter la propagation de l'hyperplasie jusqu'à ce que les fibroblastes aient le temps de batir une barrière plus solide. Si la barrière épithéliale est mince, les cellules épithéliales à l'intérieur du tissu lâche de la sous-muqueuse ont peu de chances d'empêcher la propagation du processus néoplasique.

SOULLARD, POTET, DUPREY, et LAMBLING émettent une hypothèse histologique, pour expliquer le passage dustade adénome malin avec cancer in situ au stade de cancer ulcéré.

Ayant franchi et rompu les basales, le cancer va envahir le pédicule du polypes en franchissant la sous-muqueuse ; puis il s'étend très rapidement dans celle-ci, au niveau de l'attache du polype, et enfin à toute la paroi. A ce moment, le polype malin n'est plus suffisamment vascularisé, et va se nécroser par fragments successifs. Ceci expliquerait le passage au stade de cancer ulcéré, mais cette phase de nécrose est difficile à saisir et extrêmement brève, tandis que le temps de latence du cancer in situ peut être très long.

-:-:-:-:-:-:-:-

+
+ +
+

E N C O N C L U S I O N DE CE LONG CHAPITRE CONSACRE A LA TRANSFORMATION MALIGNE DE TUMEURS BENIGNES COLIQUES ,

Nous pouvons dire que :

== On trouve très souvent des formations tumorales bénignes au voisinage des cancers coliques; polypes, adénomes, ou encore lésions concomitantes telles que diverticules.

==Ces polypes sont pour certains un stade précancéreux pour d'autres, ils sont ou ne sont pas malins dès leur formation. Quoiqu'il en soit, on décèle très souvent dans leur structure des signes de néoplasie soit quand on les trouve chez un sujet porteur d'un cancer évolué, soit qu'il s'agisse d'un porteur ayant dépassé une certaine limite d'âge.

Nous avons vu les différentes théories histo-pathogéniques concernant leur formation ou leur transformation en néoplasmes ulcérés.

Intéressante est l'idée que nous pouvons en avoir sur la formation des cancers du colon et surtout sur la multiplicité plus fréquente qu'on le pense de ceux-ci.

Nous nous trouvons donc en présence d'une modification de plusieur points d 'une muqueuse d'un même organe. Certes ces modifications ne signifient pas toujours la malignité, mais l'évoquent le plus souvent. Nou verrons , en étudiant les tumeurs par badigeonnage au goudron, comment o peut obtenir par une Excitation plus ou moins prolongée, soit des lésions qui régressent, soit des lésions qui dégénèrent.

Nous nous trouvons ici en présence du même phéhomène: il existe dans certains tissus coliques des cancers en puissance; Sous une influence que notre propos n'est pas d'étudier, certains continuent leur évolution jusqu'au stade cancéreux confirmé; or une grande surface épithéliale étant ainsi préparée, il n'est pas surprenant que se développent des cancers multiples concomitants qui ne découlent pas les uns des autres, mais sont, chacun restant indépendant , rattachés à une cause commune.

o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§o§

Nous avons donc vu qu'il s'agissait de :

- L'apparition de plusieurs cancers dans un même organe,
- dont la présence n'est pas attribuable aux seules chances de probabilité statistique,
- qui peuvent apparaître simultanément, mais que de grandes périodes peuvent séparer ;
- qui sont isolés non seulement dans le temps, mais encore dans l'espace ; qui siègent dans le même organe par définition, mais encore le plus souvent dans le même segment ou dans deux segments adjacents de ce même organe.

Nous avons essayé de montrer que ces localisations ne dépendent pas les unes des autres par greffe, transmission lymphatique ou veineuse.

Mais qu'elles naissent de l'organe comme plusieurs effets naissent d'une même cause, en ce sens que la muqueuse semble préparée à la naissance de la lésion en plusieurs endroits.

Nous pouvons nous poser le problème, à savoir : Le cancer ne naît-il pas en plusieurs points d'un même organe, la région potentialement maligne étant beaucoup plus étendue que le

cancer " primaire " ; ne sommes-nous pas en présence d'un phénomène tissulaire, voire métabolique, plutôt que devant un phénomène cellulaire unique au départ, et se propageant par division dans l'organe envahi ?

Il nous reste, pour infirmer ou affirmer ce point,

- à examiner les modes d'apparition des cancers expérimentaux, leur mode d'accroissement,

- à passer en revue les différentes théories pathogéniques connues sur la cancérigénèse,

- et à essayer de dégager quelle est la place qu'occupe cette étude des cancers multiples du colon dans l'illustration de certaines de ces théories.

-:-:-:-:-:-:-

LA NAISSANCE EXPERIMENTALE DU FOYER CANCEREUX

Pour étudier la naissance et la croissance d'une tumeur néoplasique, après avoir essayé de mettre en valeur le mode d'apparition des cancers multiples du colon et d'en dégager une notion générale, nous allons maintenant faire appel à quelques auteurs, qui ont relaté parmi tant d'autres des essais de production expérimentale du cancer.

En premier lieu, les classiques expériences par badigeonnage au goudron, qui permettent de saisir le cancer à son tout début. Notre propos est de montrer qu'un cancer peut naître en plusieurs endroits d'un même organe, et qu'il ne s'agit pas d'une tumeur initiale et unique qui envahirait localement et à distance un organe et un organisme, comme le fait le plus souvent un cancer greffé qui se comporte tout à fait différemment d'un cancer né d'un tissu et se développant en son sein.

Ensuite, nous verrons s'il n'existe pas un important facteur général agissant sur le développement néoplasique et s'accordant avec une théorie plurifocale. Nous saisirons plusieurs exemples de substances répandues dans l'organisme, ayant un rôle carcinogénétique.

-:- -:-

-:-

LES CANCERS OBTENUS PAR BADIGEONNAGES.

Nous savons que de très nombreux corps ont la propriété de déterminer une néoplasie par contacts prolongés et répétés.

Depuis les premières descriptions de Percival POTT en 1775, d'un cancer professionnel : le cancer des ramoneurs, de nombreuses expériences utilisant le goudron et ses dérivés ont été réalisées.

En 1889, HANAU ne put obtenir qu'une dermite chronique ; de même, aucun résultat intéressant ne fut obtenu par CAZIN en 1894, BAYON en 1912 et HAGA en 1913.

Les premiers, YAMAGIVAet ITCHIKAWA, en 1914, purent obtenir 12 tumeurs chez 200 lapins badigeonnés dans la région rétro-auriculaire. Sur ces 12 résultats, on en comptait 3 qui avaient produit des métastases.

TSUTSUI fit et réussit en 1918 les mêmes expériences sur la souris. De même FIBIGER et DANG en 1920.

Les conditions de réussite de ces expériences sont la répétition du badigeonnage : en effet, 3 applications par semaine sont nécessaires durant 150 à 200 jours.

Dès les premiers jours du badigeonnage, il se produit de nombreuses mitoses des cellules de la couche basale, produisant beaucoup de bourgeons épithéliaux au niveau des follicules pileux.

A partir de ce stade, la transformation peut s'extérioriser soit en une saillie végétante papillomateuse, soit en une ulcération qui traduit la prolifération en profondeur de la couche basale des follicules pileux.

MACKENZIEet ROUS, en 1941, montrent qu'après un cer tain nombre d'applications de goudron, il se développe un papillome. Si on cesse quelque temps l'application, la tumeur, bénigne à ce stade, régresse. Un nouveau goudronnage la fait réapparaître. Plusieurs fois de suite, l'interruption de l'agent cancérigène peut amener une régression de la tumeur, suivie d'une réapparition dès que l'on reprend le badigeonnage. Il est intéressant de noter qu'à chaque étape, la tumeur apparait plus promptement et régresse plus lentement, de telle sorte qu'à un certain stade, aucune rétrocession ne peut être obtenue.

Ainsi, le goudronnage continu induit une succession de stades difficilement perceptibles, que le goudronnage par étapes met plus facilement en évidence. Dans les périodes sans goudronnage, les cellules parvenues au seuil limite de cancérisation peuvent, en l'absence d'une légère provocation additionnelle, rester tranquilles pendant une assez longue période, jusqu'à ce qu'une ultime application de goudron les précipite dans la malignité.

Ainsi, il apparait, qu'expérimentalement, il peut exister dans une région un potentiel de malignité certain.

Si nous voulons étudier de plus près l'HISTOGENESE DE LA CANCERISATION nous nous reportons aux EXPERIENCES DE DEELMAN.

DEELMAN, par une ingénieuse reconstitution en cire de coupes sériées de tumeurs obtenues par goudronnage, a mis en évidence le mode de début de la prolifération épithéliale et a montré la multiplicité des points de départ des processus de cancérisation.

" En un point, se produit une croissance hypertrophique des

" cellules. Cet accroissement se propage dans toutes les directions de " l'épithélium, de telle sorte que l'on trouve au centre du foyer la " partie la plus ancienne, et en périphérie, la plus jeune.

" Mais au sein de cette zone périphérique, on trouve à un sta- " de déjà avancé du développement, de nouveaux centres qui sont autant " de points de départ d'un nouvel accroissement cancéreux.

" Dans une tumeur déjà ancienne, toutes ces zones primitive- " ment distinctes se trouvent réunies, et le point de départ multicen- " trique n'est plus reconnaissable. "

Déjà, LOHMER en 1900 disait que le cancer n'est pas, à son origine, unique ni dans le temps, ni dans l'espace.

WILLIS, en examinant les stades précoces de transformation cancéreused'un champ d'épiderme préparé, voit que la transformation néoplasique s'accroit en s'invaginant, formant ainsi une lèvre caractéristique, ou un rempart circulaire entourant un cratère cancéreux. La coupe de cette lèvre ou de ce rempart montre, non pas un seul foyer cancéreux continu, mais de nombreux foyers individualisés, dans un champ d'épiderme anormal.

De même, il est bien connu que l'on observe de nombreux foyers cancéreux individualisés dans les tumeurs attribuées à l'action de la lumière. Ces exemples se retrouvent dans le Xeroderma pigmentosum, la maladie de Bowen qui se présente comme une source multifocale de transformation cancéreuse diffuse de cellules épithéliales.

Rappelons que TSUNODA en 1910 a décrit un cas de cancer précoce de l'estomac comprenant trois régions séparées, et montrant la transition d'un épithélium normal en un épithélium cancéreux.

Les cancers mammaires expérimentaux (oestradiol + 3-4 benzopyrène) du cobaye femelle fournissent aussi un argument à l'origine multicentrique : on constate dans la glande une prolifération trabéculée de monstruosités cellulaires et de mitoses atypiques, et, point important, ces éléments atypiques se rencontrent en des points très différents de la glande hyperplasique. Ce phénomène s'observe également dans les cancers cutanés méthylcholantréniques.

Ainsi, expérimentalement, a-t'on pu mettre en évidence l'existence de foyers multiples à l'origine des tumeurs néoplasiques.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

Examinons maintenant quelques résultats obtenus par :

GREFFE DE TUMEURS CANCEREUSES

Le premier, PEYRILHE, en 1775 essaye mais, sans succès, la greffe d'une tumeur humaine à un chien. HANAU, en 1889 réussit à transplanter sur la vaginale de deux rats sains des fragments de métastase ganglionnaire d'un épithélioma de la vulve, et en huit semaines, obtient une carcinose péritonéale de structure histologique semblable à celle de la tumeur primitive.

En 1890, MOREAU à PARIS, FIRKET à LIEGE, et VELICH à VIENNE transplantent en série des tumeurs à plusieurs animaux appartenant à des générations successives.

Mais ce qui nous intéresse surtout, c'est de connaître le comportement de la tumeur greffée et son mode de développement.

JENSLN en 1900 pose ainsi le problème : " Est- ce que, dans le " cas d'une greffe positive, les cellules de la tumeur fille sont les " descendantes des cellules du greffon que l'on a inoculé, ou bien " n'a-t'on pas inoculé avec ce greffon quelque chose, disons un virus " ou un agent diffusible, qui transforme en cellules cancéreuses les " cellules saines de l'hôte ? "

L'étude du greffon (Jean FIRKET) montre que, après les premières heures qui suivent la greffe, des plages de greffon meurent, comme meurent dans une région contuse les fragments tissulaires privés de toute circulation sanguine. Dans les tissus de l'hôte apparaissent des phénomènes réactionnels : dilatation vasculaire, diapédèse leucocytaire, infiltration de lymphocytes.

Au bout de un ou deux jours, dans le greffon, le stroma conjonctif des parties saines se modifie, les contours cellulaires s'effacent, la substance intercellulaire subit une transformation hyaline ; tout le stroma du greffon finit par dégénérer, alors que les cellules tumorales persistent.

En même temps, des bourgeons conjonctivo-vasculaires à larges capillaires, entourés de nombreux fibroblastes, se différencient dans le tissu de l'hôte et envahissent le stroma dégénéré du greffon, assurant ainsi sa vascularisation. Les éléments néoplasiques du greffon, restés vivants mais latents, se remettent alors à proliférer, et la tumeur croît en conservant la structure histologique du néoplasme d'origine.

Il ressort de cette observationque, lorsque l'expérience réussit, le greffon ne provoque pas la transformation maligne des cellules de l'hôte, mais se développe en se servant de cet hôte comme élément nourricier.

O

O O

Ceci s'oppose au développement d'une tumeur née au sein d'un tissu et non surajoutéeà celui-ci ; dans ce dernier cas, la croissance se faisant par apposition, alors que dans l'autre la croissance est inductive :

Si MALLORY en 1923, MC-FARLAND en 1924 et KETTLE en 1925 prétendent que les tumeurs néoplasiques croissent à partir d'une cellule ou d'un groupe de cellules, et que, quelle que soit la taille de cette tumeur, toutes ses cellules sont les descendants directs d'une cellule mère, on pense actuellement qu'une tumeur s'accroit plus par une transformation générale du tissu que par une multiplication cellulaire ; et que c'est seulement après que tout le champ de formation a acquis sa transformation néoplasique que la tumeur croit alors par multiplication.

Ainsi MALLORY écrit (1927) ""La masse tumorale principale "est continuellement renforcée par des cellules exactement semblables produites nonpas par la reproduction de ses propres cellules, mais par celles de l'épithélium voisin "".

Une double notion apparait :

a) Une tumeur naît au sein d'un tissu , non pas d'une cellule qui se divise ensuite, mais d'une transformation plurifocale de ce tissu.

b) L'accroissement de cette tumeur se fait par transformation inductive de ce tissu, et non pas comme une tumeur étrangère à ce tissu qui se développerait en l'utilisant comme simple élément nourricier.

Dans les cancers "provoqués" les cellules induites en potentiel malin sont longuement maintenues en échec par les autres éléments de ce tissu. Il se produit une cassure locale ou plurifocale de cette résistance, qui détermine une transformation immédiate. CR AMER prétend qu'une tumeur cancéreuse induit une résistance dans sa région, résistance qui fait disparaitre l'ablation de la tumeur. Un second cancer primaire se développe dans quelqu'autre partie de la région potentiellement maligne.

Par contre, un cancer greffé a une évolution purement locale comme nous l'avons décrite, sans généralisation; et pourtant des cellules cancéreuses se propagent dans toutl'organisme, comme le montre l'examen des capillaires pulmonaires etspléniques.

C'est une conception tissulaire et non cellulaire de l'origine des cancers qu'il faudrait envisager:Les tumeurs s'accroissent à partir de plages distinctes de tissu de dimensions variables , et non pas seulement par prolifération cellulaire, mais encore par transformation néoplasique des tissus des territoires avoisinnants (WILLIS)

Ce potentiel de malignité régionale qui induit une croissance régionale a été souligné par OWEN en ce qui concerne les cancers cutanés ; par LUND et SARRASIN pour les cancers buccaux, HUGUENIN pour les cancers des voies aéro--digestives supérieures. HUBER pour les cancers génitaux féminins, Desaives pour l'association cancer de l'utérus et cancer du sein. Avec les exemples et les références que nous avons fournis , nous avons éssayé de montrer que cette notion pouvait s'appliquer aux cancers multiples du colon.

§

§ §

On remarque également que les carbures cancérigènes peuvent avoir une action générale sur l'organisme : action cancérigène qui est indépendante de l'action locale de ces agents

Ainsi, en 1925 MURPHY et STURM avaient badigeonné des souris en variant chaque fois le lieu d'application; de cette façon, aucune région de la peau ne reçoit de goudron en quantité suffisante pour devenir lesiège d'une tumeur, alors que la quantité totale administrée est suffisante pour la cancérisation. Les souris ainsi traitées ne présentèrent pas de cancers cutanés , mais des cancers pulmonaires à raison de 60 à 70 %.

De même MAISIN a montré que si on goudronne à la nuque et dans un autre endroit un lot d'animaux,on obtient une production de tumeurs malignes nuchéales de 60 à 70 % plus élevée que dans le lot des animaux badigeonnés à la nuque seulement.

Jean FIRKET de Liège , tire les conclusions suivantes de l'expérimentation en carcinogénèse:

___Toute cancérisation est précédée d'hyperplasie locale bénigne, persistant longtemps, dont la transformation maligne survient en général brusquement.

___I l existe souvent une période de latence cancéreuse que le microscope ne permet guère de déceler, mais dont le caractère malin apparait rapidement si la lésion d'hyperplasie morphologiquement bénigne est greffée en un autre endroit du porteur.

___ Les agents cancérigènes agissent en exerçant une action non seulement locale, où se fait véritablement la transformation de cellules normales en cellules malignes, mais en préparant un terrain cancérisable préalablement à cette transformation locale.

§

§ §

Cela nous ramène à une notion d'action générale, métabolique ou de système, au cours de la cancérisation; pouvant concorder avec l'origine tissulaire multicentrique. Il est d'autres exemples , qui se rapprochent plus de la clinique de cette action.

Il en est ainsi des cancers obtenus par administration d 'oestrone (LACASSAGNE) qui peuvent déterminer non seulement des tumeurs mammaires chez la souris, mais encore d'autres lésions épithéliales et conjonctives.

Les dérivés du 1-2 benzanthracène produisent en badigeonnage des papillomes ou des épithéliomas cutanés, et des sarcomes en injectio Ils peuvent aussi déterminer des tumeurs gastriques ou pulmonaires.

De même les dérivés azoïques déterminent surtout des tumeurs hépa ques, mais aussi des tumeurs pulmonaires , vésicales, thyroïdiennes ou même cutanées.

Il n'y a pas de spécificité de localisation absolue du processus néoplasique sous l'influence d'un agent cancérigène déterminé. (M. MOSI GER)

A l'inverse, le même tissu peut réagir par la production de processus prolifératifs tumoraux, à des agents de constitutions chimiques différentes: Les tumeurs génitales ou mammaires obtenues par les oestrogènes peuvent être provoquées également par les dérivés ben anthracèniques.

Il existerait donc une certaine relation entre la structure chimique des substances cancérigènes et la localisation des processus cancéreux, mais la réceptivité d'un organe n'est pas liée à une structure chimique spécifique de l'agent cancérigène.

Ainsi , une des notions les plus importantes que nous donne l'expérimentation est la production fréquente au moyen de carcinogènes, de tumeurs multiples chez un même animal. De même l'origine pluricentrique du cancer est observée dans les cancers benzopyrèniques, méthylcholantrèniques, et azoïques.

Nous avons vu également qu'en cancérologis expérimentale, les processus cancéreux apparaissent constamment précédés de réactions hyperplasiques et tumorales bénignes. Mais en pathologie humaine, l'évolution

du processus cancéreux est d'appréciation souvent délicate, et la préexistence du phénomène hyperplasique est rarement mis en évidence . Cependant, un exemple est fourni par l'évolution soit des polypes intestinaux, soit des lésions bénignes de mastoses ou de certaines tumeurs cutanées.

On peut donc penser, ens'aidant de la recherche expérimentale, que tous les processus hyperplasiques peuvent subir la cancérisation, avec une plus ou moins grande fréquence suivant l'organe intéressé et la nature du processus en cause.

§

§ §

Nous venons de voir qu'il n'y a pas de spécificité absolue de localisation du processus néoplasique, l'action des cancérigènes que nous avons envisagée embrasse l'activité de tout un tissu. Les exemples fournis évoquent la possibilité de production de foyers multiples, tissulaires et non cellulaires.

L'organe où nait la malignité n'est-il pas préparé entièrement à l'éclosion de celle-ci ? Ce qui expliquerait la multiplicité des foyers. Il semble que la malignité cancéreuse ne résulte pas d'un imprévisible caprice de la nature : elle résulterait de l'action intrinsèque ou extrinsèque d'agents cancérigènes sur un tissu, pendant une longueur de temps suffisante pour causer un trouble de la reproduction de ses cellules.

Quand le même tissu d'un même individu est exposé au même agent cancérigène, il y a beaucoup de chances pour qu'il s'y développe plu-

sieurs foyers de malignité.

Avant d'arriver à cette conclusion, nous avions examiné certains des travaux expérimentaux, en insistant particulièrement sur le mode de naissance et d'accroissement des tumeurs.

Nous allons maintenant passer en revue quelques unes des principales théories émises sur la pathogénie cancéreuse, en nous arrêtant particulièrement sur celles que nos conclusions semblent corroborer.

-:-:-:-:-:-:-:-:-

QUELLES SONT LES THEORIES PATHOGENIQUES EMISES A PROPOS DU CANCER, QUI PEUVENT NOUS ECLAIRER SUR LES CANCERS MULTIPLES DU COLON ?

I - Une des plus anciennes hypothèses et non la moins audacieuse est celle de la fécondation cellulaire. (SIMON 1876, KLEBS 1889 , HALLION 1907.)

Une cellule somatique se trouverait fécondée, comme l'est un ovule. Ce rôle fécondant serait tenu par les leucocytes ; la cellule affranchie des lois qui ont jusqu'alors dirigé son développement, se divise pour former un tissu ayant toutes les caractéristiques anarchiques du tissu cancéreux.

Laissons-là cet inceste, " cette immoralité à l'échelle cellulaire " (OBERLING) qui n'a qu'une valeur historique.

-:-:-:-

II - LOBSTEIN et RECAMIER, en 1829, ont attribué l'origine des tumeurs à la prolifération de cellules embryonnaires demeurées dans l'organisme adulte. MULLER (1838), REMAK (1864), et CONHEIM (1875) ont enrichi cette hypothèse d'un travail important basé sur une documentation énorme.

Certes, il existe des analogies physiologiques frappantes entre la cellule embryonnaire et la cellule cancéreuse...

Certes, les vestiges embryonnaires sont innombrables dans l'organisme. Mais la plupart de ces formations sont bénignes et le nombre de celles d'entre elles qui se cancérisent est infime. Elles ont de plus, une tendance à la différenciation, contrairement aux cellules cancéreuses.

Il est bien d'autres arguments contre cette théorie. En ce qui concerne notre sujet, nous pouvons dire que les vestiges embryonnaires sont rarement retrouvés au niveau du colon, et que, d'autre part, la cancérisation des restes embryonnaires étant un phénomène rarissime, il ne peut en aucun cas expliquer l'assez grande fréquence de la multiplicité cancéreuse dans le colon.

-:-:-:-

III - BROUSSAIS et BILLROTH, au XIXème siècle, dénonçaient l'inflammation chronique comme agent causal du cancer. Les exemples sont nombreux et pittoresques : depuis le kangri, cancer des indigènes du Cachemire qui se chauffent l'abdomen avec un fourneau au charbon de bois ; le kairo, cancer qui est un phénomène semblable mais japonais ; le chutta-cancer, propre aux cigares des indiens du Vénézuéla.

VIRCHOW (1860) et MENETRIER (1899) trouvent de multiples arguments pour démontrer le bien-fondé de cette théorie : sous l'influence des irritations répétées, une sélection s'opère parmi les cellules ; beaucoup d'entre elles sont détruites, tandis que d'autres survivent et constituent une souche de cellules dont les descendantes sont pourvues de propriétés végétatives anarchiques.

Mais cette théorie irritative s'applique surtout aux téguments, et les irritations permanentes ne sont pas toutes, et de beaucoup s'en faut, suivies de cancérisation.

Elle voudrait expliquer le fait que les cancers intestinaux siègent plus fréquemment sur le colon, par le fait que " dans cette partie seulement, le contenu intestinal est solide et peut devenir vulnérant pour la muqueuse ".

Ceci ne semble pas un argument suffisant : ce phénomène est commun à chacun et ne peut par conséquent être contrôlé par des sujets témoins.

Plus intéressantes seraient à considérer les irritations coliques dues aux abus de laxatifs irritants (phénolphtaléine), aux colites de fermentation, aux parasites. L'action de l'agent s'étendant à tout l'organe, la multiplicité cancéreuse y trouverait un argument. Nous avons d'ailleurs décrit des phénomènes de transformation de la muqueuse qui pourraient être interprètés comme des réponses à un agent causal irritant.

-:-:-:-

IV - BOVERI, en 1914, émet l'hypothèse d'une mutation cellulaire, qui donnerait à la cellule des caractères héréditaires nouveaux.

Mais, dans le cas des cancers multiples, leur fréquence empêche de croire qu'en deux endroits du même organe, deux mutations cellulaires se produisent qui seraient semblablement dirigées. On sait que les chances d'une cellule de faire une mutation, et surtout une mutation capable de faire souche est infime.

V - Le cancer provoqué par une perturbation métabolique. WARBURG arrive à cette constatation, que le métabolisme des substances hydrocarbonées est différent dans les tissus normaux et dans les tissus cancéreux ; dans ces derniers, seule la glycolyse par fermentation est observée, et non celle par oxydation. " Tout se passe comme si la cancérisation résultait d'un trouble de la respiration tissulaire, privant d'oxygène quelques groupes cellulaires "; seules les cellules capables d'une glycolyse par fermentation survivent, " constituant un tissu chimiquement néoplasique avant d'être un tissu morphologiquement néoplasique ".

Ces précisions ne renseignent pas sur les causes qui engendrent ces transformations. Cependant, la notion d'une action métabolique s'exerçant sur un organe pourrait, si elle était démontrée, établir fermement la notion de multiplicité cancéreuse : une cause générale perturbant tout un organe.

-:-:-:-

VI - Nous avons déjà mentionné l'action des hydrocarbures cancérigènes et la parenté chimique de certains d'entre eux avec des composants de l'organisme humain (similitude entre cholanthrène et acides biliaires, ch olestérol, folliculine). Nous pouvons en tirer les mêmes conclusions qu'au paragraphe précédent, en ce qui concerne les tumeurs multiples.

Il en est de même en ce qui concerne la théorie virale, théorie défendue par OBERLING. Cet auteur précise cependant que : " le rôle des virus doit être compatible avec tous les autres facteurs

" reconnus cancérigènes pour expliquer leur action. '

" ... devant le nombre et la diversité extraordinaire des " substances chimiques capables de déterminer le cancer, on arrive à " cette conclusion, qu'en fin de compte, toute influence qui entraine " des lésions cellulaires durables aboutit finalement au cancer. Une " cellule normale se protège contre les virus par la haute spécificité " de ses réactions enzymatiques ; toute atteinte des nucléoprotéines " comporte le danger d'une perte de cette spécificité qui peut permet- " tre ensuite à des virus de s'introduire dans l'engrenage du métabo- " lisme et de s'y multiplier. "

Ainsi, sommes-nous ramenés, en ce qui concerne la multiplicité cancéreuse,non pas à une notion d'infection virale atteignant un organe et y développant plusieurs foyers isolés, mais à un organe préparé qui n'attend qu'un stimulus, qu'un agent causal que nous ne cherchons pas à déterminer, agent causal qui provoquera l'apparition du cancer en plusieurs points.

-:-:-:-

VII - Pour DELARUE, le problème est tout autre.

L'idée d'une prolifération cellulaire spécifique est le fondement de notre conception actuelle des tumeurs malignes. En effet, toutes les théories pathogéniques énoncées parlent d'un trouble ou d'une anomalie cellulaire.

Or, avec M. DELARUE, on peut se faire des tissus une idée embryologique ou fonctionnelle, avec primauté de la fonction déterminant la morphologie. La forme et l'évolution d'une cellule ne résultent pas

de son origine ancestrale. Ainsi, la cellule de revêtement de l'alvéole pulmonaire qui parait dérivée d'une souche épithéliale se comporte dans le poumon foetal en tissu épithélial ; dès que s'installe la fonction respiratoire, elle prend l'aspect et la fonction d'une cellule conjonctive. Ou encore, la métaplasie malpighienne du revêtement d'un polyadénome cervico-utérin après extériorisation de celui-ci au museau de tanche.

Si on rapproche cette notion du fait déjà cité que l' "...on observe dans les zones d'extension des tumeurs malignes des images, " non pas de remplacement d'une cellule normale par une cellule cancéreuse, mais un phénomène de transformation... ", on peut penser que la cancérisation d'un organe n'est pas le fait d'une ou de quelques cellules qui, perturbées, se divisent et l'envahissent, mais résulte plutôt d'une transformation de tout un tissu lui-même, ou de quelques parties indépendantes entre elles.

Citons encore DELARUE : " Ainsi le type morphologique d'un cancer, et l'aspect des éléments cellulaires qui le constituent, paraissent dépendre dans une large mesure, non pas de cellules d'origine en vertu d'une spécificité transmise, mais de l'adaptation de ces éléments aux conditions physico-chimiques dans lesquelles ils se trouvent, et aux exigences des métabolismes locaux. Si la morphologie des tumeurs malignes se rapprochent parfois de très près de celle de leur tissu matriciel, c'est parce que les conditions d'adaptation locales sont semblables à ce qu'elles étaient pour les éléments normaux. "

Le caractère régional d'une atteinte néoplasique, comme l'est l'atteinte plurifocale du colon, répond souvent, plutôt qu'à une limi-

anatomique, à une vascularisation, innervation, ou métabolisme particulier.

Ainsi, la théorie de DELARUE voudrait une origine tissulaire, fonctionnelle, métabolique au processus cancéreux, plutôt qu'une origine cellulaire unique. Cette origine tissulaire permet de comprendre et d'admettre les cancers multiples et les conséquences qui en découlent. En ce qui concerne le Colon, qui nous a ser de point de départ, nous tirerons les conclusions pratiques qui s'imposent.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

C O N C L U S I O N S

S'il existe donc de fréquentes néoplasies multiples, ou des possibilités de néoplasies multiples dans le colon, quelles sont les conclusions pratiques qui peuvent en découler ?

- Devant un cancer colique, il importe de rechercher, avant l'intervention, une deuxième néoplasie, le plus souvent dans les segments adjacents, mais aussi à distance.

- Lors de l'intervention, examiner soigneusement l'organe sur toute sa longueur.

- Ne pas croire que le tissu laissé en place est à coup sûr indemne de toute atteinte, devant l'absence d'envahissement ganglionnaire.

- Considérer avec la plus grande suspicion toute image ou aspect polypoïde.

- Et savoir qu'une reprise des manifestations digestives qui font revenir le malade, même longtemps après l'intervention, ne signifie pas une "extension", une "rechute" au delà de toute ressource

thérapeutique, mais une nouvelle manifestation de la maladie, indépendante de la première et justiciable d'une intervention tout aussi immédiate, sans attendre une ultime étape où seul, le palliatif restera possible.

- Egalement, et dans le même sens, tout malade opéré d'un cancer colique doit être l'objet d'une surveillance, non seulement clinique, mais encore radioscopique et endoscopique, régulière, même si rien ne semble motiver ce comportement, et quelque soit le nombre d'années écoulées depuis l'intervention.

- Le patient doit être informé des signes pouvant annoncer une nouvelle manifestation de l'affection, beaucoup de malades s'imaginant "immunisés" contre elle alors que, nous l'avons vu, ils y sont plus exposés que quiconque.

-:-:-:-:-:-:-:-

R E S U M E

Nous nous sommes attachés à montrer :

L'existence de TUMEURS MULTIPLES dans un même organisme, et, après avoir précisé cette notion, nous avons pris comme exemple d'étude, LES CANCERS MULTIPLES DU COLON.

A - Nous en avons vu :

1) LA FREQUENCE, qui est plus importante que celle fournie par la simple probabilité statistique.

2) Leurs DISTRIBUTIONS ANATOMIQUES.

3) Leurs CARACTERES CLINIQUES, radiologiques et anatoma-pathologiques, et nous avons cité en exemple quelques observations.

B - Nous avons essayé de faire quelques REMARQUES ETIO-PATHOGENIQUES, en posant le problème de l'origine de ces multiples tumeurs rencontrées dans un même organe, et nous avons essayé :

1) D'éliminer le fait qu'une tumeur soit une GREFFE de l'autre.

2) D'écarter la possibilité d'une PROPAGATION DE VOISINAGE par voie lymphatique ou veineuse.

3) De montrer qu'il pouvait souvent s'agir de transformations malignes simultanées ou successives de lésions bénignes du même tissu, et nous avons étudié les rapports pouvant ainsi exister entre LES POLYPES ET LES CANCERS MULTIPLES.

C - Comme ces conclusions nous conduisaient à envisager une origine multicentrique au cancer, nous avons, pour montrer l'indépendance entre elles de plusieurs tumeurs rencontrées dans un même organe, étudié certains phénomènes expérimentaux sur la NAISSANCE DU FOYER CANCEREUX.

Nous avons ainsi relaté des faits qui tendent à prouver une action générale d'organe des substances cancérigènes, et les comportements différents d'un tissu devant une greffe ou une néoplasie naissant dans son sein.

Et pensons ainsi avoir montré une naissance plurifocale du processus cancéreux, METTANT EN EVIDENCE UN DEVELOPPEMENT TISSULAIRE ET NON CELLULAIRE DE LA TUMEUR.

D - Enfin, nous avons voulu montrer la signification de ce phénomène de multiplicité cancéreuse DEVANT LES DIFFERENTES THEORIES PATHOGENIQUES NEOPLASIQUES, pour conclure comment les faits étudiés pouvaient étayer la notion de cancer, maladie générale tissulaire, appréhendant un organe, non pas dans sa cytologie, mais dans son

histo-physiologie, et nous laisser admettre qu'il puisse en être ainsi à propos du colon.

Nous en avons déduit quelques conséquences pratiques.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

B I B L I O G R A P H I E

- D'ALLAINIS, BENSAUDE, MOTONEOS.
Contribution à l'étude des cancers multiples primitifs du rectum.
Archives des maladies de l'appareil digestif 1946. XXXV - p. 392.

ARQUIVOS DE ANATOMIA PATOLOGICA, PATOLOGICA CORRELATIVA E HISTOFISIOLOGICA. Vol. XXXI - 1944.

- BACON et GASS. Cancers multiples recto-coliques.
Journal of surgery 1945. LXVIII p. 240.

- BACON Tumeurs malignes multiples avec obstruction du gros intestin.
American journal of cancer 1939. T. XXXV n°2 p. 243.

- BARGEN et DIXON. Early carcinomas of the colon.
Archives of surgery 1941. T. XLIII p. 186.

- BARGEN et COFFEY.
Intestinal polypes. Pathogenesis and relations to malignancies.
Surgery, gynecology, obstetrics 1939. LXIX p. 136.

- BARGEN et RANKIN.
Multiple carcinomas of the large intestine.
Annals of surgery 1930. T. XCI p. 583.

- BARRET, MILLER et FESSENMEYER.
S. G. O. Déc. 1949 p. 767.

- BERTRAND et GIRARD.
Sigmoïdite diverticulaire et cancer associé.
Séance de la société française de gastro-entérologie 1955. III p. 13.

- BOVERI. Thèse : Zur Frage des Entsehung maligner Tumoren.
Fischer, Iena 1914.

- BRINDLEY. Multiple primary malignancies of the large intestine.
Southern medical Journal 1938. T. 31 P. 355.

- BUIE (L. A.) Polypoïd disease of the colon.
Post graduate medecine 1949. T. V p. 177.

- BURROUGHS, SHRILLING, DONOVAN, RENDALL.
Multiple cancer.
Cancer 1952. T. V p. 1104.

- BURROUGHS et MIDER.
Cancers multiples du colon.
Surgery 1946. Vol. XX n°5, p. 744.

- CAIN (A.) et BENSAUDE.
Les modes d'apparition du cancer du rectum ; considérations tirées de l'étude des petits cancers.
Archives des maladies de l'appareil digestif 1937.
T. XXVII p. 353.

- CATTAN (Roger) et CATTAN (Daniel).
Polypes et polyposes recto-coliques.
Archives des maladies de l'appareil digestif. T. L
n° 9bis Sept. 1961, p. 71.

- COKKINIS. Cancers multiples du colon.
Surgery 1946. Vol. XX n° 5, p. 744.

- DARTIGUES. Polynéoplasies associées ou successives.
Bulletin de la Société de Médecine de Paris.
8 Fév. 1935.

- DECOULX. Double cancer du colon droit.
Arch. des Mal. de l'app. dig. 1946. T. XXXV p. 350

- DELANNOY, SOOTS, HERAUD.
Cancers multiples du colon.
Lyon chirurgical 1959. T. LV p. 355.

- DELARUE. Le problème biologique du cancer.
Masson 1947.

- DENOIX (P.) Les cancers humains.
Hachette 1959.

- DESAIVES. Considérations statistiques et anatomocliniques su
308 cas de cancers multiples.
Acta gastro-enterologica Belgica 1956. Vol. XIX.

- DESAIVES et MONNOYER.
Considérations cliniques et pathologiques au sujet
des cancers recto-coliques multiples.
Acta gastro-enterologica Belgica 1950. T. LXIII
P. 999.

- DHIERSAT. Contribution à l'étude des epitheliomas doubles.
Thèse Bordeaux 1947.

- DUJARDIN et NICOL.
Contribution à l'étude des cancers multiples primi-
tifs du gros intestin.
Revue de chirurgie 1953. T.LXXII, p. 104.

- EDWARDS. Quatre lésions malignes successives du colon.
Surgery 1958. Vol. XXIII, n° 5, p 808.

- FAUVET (J.) Les métastases cancéreuses.
Revue du Praticien T. X, n° 22, p. 2387.

- FENGER. Double carcinoma in colon.
J. A. M. A., T. XI, p. 606.
1888

- FIRKET (J.) - (Liège).
Notions d'anatomie pathologique humaine.
Masson 1948.

- FITZGIBBON et RANKIN.
Polyps of the large intestine.
S. G. O. 1931. T. LII, p. 1136.

- FRIED (B. M.). Primary multiple cancer.
Archives of surgery. T. LXXVII, p. 730.

- GINZBURG et ANN. Successive independant carcinomas of the colon.
Ann. of Surgery 1956. T. CXLIII, p. 117.

- GOUYGOU, GILBRIN et RENE.
Cancers multiples concomitants primitifs, comportant une ou plusieurs localisations recto-coliques.
Archives des maladies de l'appareil digestif.
T. 48, n° 5, mai 1959, p. 511-522.

- GOUYGOU, GILBRIN et RENE.
Carcinome pluricentrique à localisation élective sur des diverticules sigmoïdiens.
Arch. mal. de l'app. dig. T. 47, n° 7-8, 1958, p.887.

- GRINNEL et LANE. Benign and malignant adenomatous polyps of colon and rectum.

- CRINNEL et LANE. Benigh and malignant adenomatous polyps of colon and rectum.
Internat. abstract. Surg. 1958. T. 106, p. 519.

- HARTMANN. Remarques à propos de 35 cas de cancers primitifs multiples.
Bulletin de l'Académie de Médecine. 26 nov. 1935.

- HELLWIG et BARBOSA.
How reliableis biopsie of rectal polyps ?
Cancer 1959. T. XII, p. 620.

- HUGUENIN (M.). Tumeurs multiples primaires desvoies aéro-digestives supérieures.
Thèse Lausanne.

- HURST et BRODERS. Multiple primary malignant neoplasms.
J. lab. and Clinic med. 1933. T XIIX, p. 765.

- KAPLAN, MAC DONALD, THOMPSON.
Multicentric origins of papillary tumors of the urinary tract.
J. Urol. T. LXVI, déc. 51.

- LACASSAGNE. Les cancers produits par les substances chimiques exogènes.
Paris, 1946. Hermann.

- LEPERE (J.). Sigmoïdite diverticulaire.
Revue de Chirurgie 1955. T. 74, p. 276.

- LOCKHARDT- MULLERY.
Diseases of the rectum and colon.
1934.

- LOHMER. Uber das Wachsturm des Haut- und Schleimhaut-Karzinom.
Betreit-path. Anat. 19.0. T. XXVIII, p. 372.

- LOYGUE. Diverticules du colon.
E. M. C.

- LUMIERE (A.). Le cancer, maladie des cicatrices.
Masson, 1929.

- MAC CARTHY. The genesis of cancer.
Proc. staff meeting. Mayo Clinic. 1937. T.XII, p.295.

- MACKENZIE et ROUS.
The experimental disclosure of latent neoplastis changes in tarred skin.
J. exp. med. T. LXXIII, p. 391.

- MAISIN. Mutation, cancer expérimental et environnement.
Scientia. T. VL, p. 20.

- MICHELSON. Zur multiplicitat der primaren carcinom.
Berlin, Streisand 1889.

- MOERTAL, BARGEN et DOCKERTY.
Multiple carcinomas of the large intestine.
Gastro-enterology 19.8. T. XXXIV, p. 85-98.

- MOERTAL, DOCKERTY et BAGGENSTOSS.
Multiple primary malignant neoplasms.
Cancer, mars-avril 1961, Vol. XIV, n° 2, p. 221.

- MOSINGER (Michel).
Le problème du cancer et son évolution récente.
Masson, 1946.

- MURPHY et STURE. Effect of stimulation of the lymphocytes on the rate of growth of spontaneous tumors of the mice. J. exp. med. 1919. T. XXIX, p. 31.

- OBERLING (Charles). Le cancer. Gallimard.

- PAPILLON et DARGENT. Traitement des cancers anaux rectaux par la radiothérapie de contact. Masson 1960.

- PORTMANN. Considérations sur les néoplasmes à foyers multiples. XLVI Congrès français d'ORL, 1933.

- RAVEN. Early carcinomas of the rectum. Proc. Rev. soc. med. 1939. T. XXXII, p. 907.

- ROFFO. Cancer et soleil. Bull. association française étude cancer . T. XXIII p. 590.

- ROUSSY, LEROUX, OBERLING et VERNIS. Le cancer : Nouveau traité de médecine. Masson.

- SALTIEL. Considérations sur les localisations cancéreuses multiples des voies aéro-digestives supérieures. Paris. Foucher 1955.

- SOULLARD, POTET, DUPREY, FERRIER, LAMBLING. Evolution et pronostic des polypes recto-sigmoïdes. Arch. mal. app. dig. T. L, n° 9bis, sept. 1961, p. 26.

- SAUBIER. Les cancers multiples du colon
Annales de chirurgie 1957. T. XI.

- SCHMIEDEN et WESTHUES.
Zur Klinik und pathologi der Dickdaren Polypen und Dickdaren Karzinom.
Deutch. Zeitsch. fur Chir. 1927. T.CII, p. 124.

- SCHWEIGER et BARGEN.
Multiple primary lesions of the large bowel.
Arch. int. med. 1940. T. LXVI, p. 33.

- SHANDS, WILBOURNE, DOCKERTY.
Adenocarcinoma of the large intestine associated with chronic ulcerative colitis.
S. G. O. 1952. T. XCIV, p. 302.

- SWINTON et WARREN.
Polyps of the colon and rectum, and their relation to malignancy.
J. Amer ic. med. association 1927. T. CXIII, p. 193

- THOMPSON. Secondary resections in recurring carcinoma of the colon.
J. A. M. A. 1936. n° 107.

- THOMPSON. Malignant tumors of the rectum and anus.
Cancer. London 1959. Vol. IV, p. 103.

- TSUNODA. Zur Krebs. Forsch.
1910. T. IX, p. 436.

- VIRCHOW. La pathologie cellulaire.
Baillière 1868.

- WILLIS. Pathology of tumors.
Butterworth. Londres.

- WILLIS. The spread of tumors in the human body.
Butterworth.

- WARBURG. The metabolism of carcinoma cells.
J. cancer research 1925. T.IX, p. 148.

- WARREN et GATES.
Multiple primary malignant tumors. A survey of literature and a statistical study.
Am. Journ. of cancer. 1932. T. XVI, p. 1358.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Vu, le Président de Thèse :

Professeur Agrégé J. L. LORTAT-JACOB

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. SARRAILH